[ÉCOLE] SUPÉRIEURE de PHARMACIE de PARIS
12 JUIN 91

Mémoire à candidat enregistré

A Monsieur le Directeur
de l'École supérieure de pharmacie.

Le soussigné a l'honneur de porter à la connaissance de Monsieur le Directeur de l'École de pharmacie qu'il dépose un Mémoire pour le concours du Prix Laroze - Année scolaire 1890-91.

Il a l'honneur d'être
de Monsieur le Directeur,
le très respectueux serviteur

L. Marmier[?]
11, rue d'Orléans
Neuilly (Seine)

Paris, 12 Juin 1891.

Prix Laroze 1891 (1)

Cahier n° 1

[illegible]

Cahiers 1, 2, 3, 4, 5

Caractères et examen qualitatif des Médicaments galéniques.

Mémoire pour le prix Laroze

- Année scolaire 1890-91 -

par M. H. Barnouvin,
Pharm. de 1re Cl., ex-interne des hôpitaux,
11, Rue d'Orléans,
Neuilly/Seine.

Caractères et examen qualitatif des Médicaments galéniques.

Ce sujet, quoique bien vieux, est toujours plein d'actualité, tant sont intéressantes et variées les questions qu'il soulève.

L'examen des préparations officinales, ou, pour être plus précis, des médicaments galéniques, constitue certainement un des points les plus difficiles de l'analyse chimique appliquée. Si un certain nombre, en effet, nous offrent des propriétés bien tranchées, des caractères propres bien définis, la plupart échappent à une analyse rigoureuse par le fait même de leur composition extrêmement complexe ou de l'incertitude où l'on est encore relativement à la constitution de leurs principaux éléments. Les principes organiques ou autres qui font la base de ces préparations galéniques sont en général peu connus ou mal définis; de composition extrêmement variable, de nature éminemment altérable, ils sont parfois pour le chimiste un véritable écueil. Ainsi que

je l'écrivais dans un Mémoire présenté à la Société de pharmacie en 1887 „comment effectuer la séparation de substances à peine étudiées, de corps qu'on ne peut classer actuellement dans aucun groupe chimique ? Comment doser des principes qui ne se prêtent à aucun mode de dosage ?„ Comment caractérisera-t-on, par exemple, des préparations galéniques ayant pour base la fumeterre ou la pensée sauvage, le colombo ou l'érysimum ? Je choisis ces exemples en quelque sorte au hasard, mais il serait facile de les multiplier à l'infini.

Aussi ne saurait-on s'étonner des nombreux travaux qu'a déjà suscités cette importante question de l'analyse des médicaments galéniques ; elle est devenue pour les hommes compétents une préoccupation constante ; c'est ainsi que nous la voyons figurer implicitement dans le programme des examens probatoires auxquels seront soumis à l'avenir les candidats au titre de pharmacien. Le Décret du 24 Juillet 1889 a institué, en effet, dans la 1ère partie du 3ème examen définitif, une épreuve pratique consistant dans l'essai ou le dosage d'un médicament „.

On ne saurait trop le répéter, cette innovation semble pleinement justifiée par l'état actuel de

la pharmacie, par cette tendance de plus en plus marquée à s'affranchir des prescriptions du Codex que manifestent certains membres du corps pharmaceutique. Pour ceux-là (et pour ceux-là seulement), l'enseignement reçu à l'École est devenu lettre morte. Au lieu de rester ce qu'ils devraient et pourraient être, hommes de science et consciencieux praticiens, ils ne sont bientôt plus que de vulgaires marchands; une fois entrés dans cette voie, rien ne saurait les arrêter; la concurrence aidant, ils sont capables de tout tenter, ainsi que l'ont prouvé de récents et lamentables exemples.

Il est donc utile et nécessaire de réagir contre un pareil état de choses; or, les pharmaciens peuvent y contribuer pour leur part; qu'ils consacrent à l'étude de ces questions les rares loisirs que peut leur laisser l'incessant labeur d'une officine digne de ce nom; qu'ils mettent à profit les sujets d'étude qu'ils y trouvent à tout instant; qu'ils cherchent enfin à perfectionner et à étendre les procédés d'investigation déjà connus: ils feront une œuvre utile.

A ce point de vue, le présent Mémoire peut présenter quelque intérêt; je me plais à espérer qu'il sera apprécié ainsi par de plus compétents que moi.

Extraits.

—·—

Les extraits sont des médicaments importants entre tous ; ils devraient être par suite d'une qualité irréprochable ; or, depuis que les pharmaciens — pour la plupart, du moins — ne préparent plus leurs extraits, l'industrie leur fournit souvent sous ce nom les produits les plus défectueux. Aussi est-ce un devoir pour tout praticien consciencieux de vérifier au moins les principaux caractères de tels extraits.

La plupart de ces produits sont noirâtres et peu homogènes ; en enfonçant la spatule jusqu'au fond du pot, on les trouve granuleux, quelquefois comme brûlés, lorsqu'ils ont été évaporés sans soin. C'est dans de semblables extraits qu'on observe une grande quantité de cette matière insoluble, désignée par les anciens chimistes sous le nom d'apothème ; or, en quoi consiste cette substance, au point de vue thérapeutique, si ce n'est en un corps inerte et dépourvu de toute propriété ? J'ai démontré

autrefois, dans un Mémoire récompensé par l'École de pharmacie (v. Répert. de pharmacie, Août 1880) que ce corps n'était autre chose qu'un composé ulmique, résultant de l'action de l'air et de la chaleur sur les substances organiques les plus diverses. J'ai montré, en effet, que différents dépôts formés dans les extraits de belladone, de jusquiame, etc., se dissolvaient presque entièrement dans les liqueurs alcalines, que les acides les précipitaient de ces solutions sous forme de flocons brunâtres, souvent gélatineux, et que ces flocons étaient insolubles dans les liqueurs acides ou contenant du sulfate de potasse : propriétés qui concordent, on le voit, avec celles des composés ulmiques.

Toutes les fois qu'un extrait présente une teinte foncée suspecte, on doit en étendre une couche mince, à l'aide d'une spatule, par exemple, sur une lame de verre ; la coloration brune deviendra alors très manifeste, surtout en regardant la lame par transparence ; on pourra y voir en outre très facilement une foule de points granuleux et noirâtres, signe certain d'une mauvaise préparation.

Les extraits alcooliques de feuilles doivent avoir d'ailleurs une teinte verte bien prononcée. On peut y mettre en évidence la chlorophylle au moyen de l'éther ;

dans ce but, on délaye un peu de l'extrait alcoolique dans l'eau, puis on agite fortement le mélange avec quelques centimètres cubes d'éther, qui doit prendre bientôt une couleur verte très-franche. Cette réaction n'a lieu que lorsque l'extrait a été préparé avec des plantes bien fraîches ou parfaitement conservées ; lorsqu'elle ne se produit pas, on peut en conclure que la matière première ne possédait pas les qualités voulues.

L'analyse qualitative des extraits est un point très-important. Je ne m'arrêterai pas à décrire ici les différents procédés qui ont été indiqués dans ce but, et qui se trouvent consignés soit dans les auteurs qui se sont occupés de cette question, soit dans les publications périodiques qui s'adressent aux pharmaciens. Je veux simplement exposer les méthodes que je crois préférables.

Trois procédés peuvent être mis en œuvre pour l'analyse qualitative des extraits : 1° L'essai direct ; 2° l'essai sur le produit du traitement de l'extrait en liqueur acide, puis alcaline ; 3° enfin, la dialyse.

L'essai direct s'applique à quelques cas particuliers, aux extraits riches en alcaloïdes, par exemple — tel est l'extrait d'opium — ou bien à certains

extraits alcooliques dans lesquels les alcalis organiques se trouvent plus concentrés que dans les extraits aqueux.

Voici quelques applications de cette méthode.

Pour essayer l'extrait d'opium, on dissout 0,gr.05 dans 25 gr. d'eau distillée, on filtre, puis on traite la solution par quelques gouttes d'iodure double de mercure et de potassium. La liqueur doit donner immédiatement un trouble très-net, puis au bout de quelque temps, un véritable précipité.

Si la solution ne donnait naissance qu'à un trouble très léger et ne laissait pas déposer de précipité, il faudrait en conclure que l'extrait a été préparé avec un extrait trop pauvre en alcaloïdes.

Parmi les extraits alcooliques qui peuvent être traités par cette méthode, je citerai les extraits d'aconit, de belladone et de noix vomique.

On dissout dans 25 gr. d'eau distillée 0gr.10 de l'un ou l'autre de ces extraits, puis on filtre avec soin. Cette dernière opération doit quelquefois être répétée plusieurs fois ; il arrive souvent, en effet, que les solutions aqueuses de ces extraits alcooliques sont très troubles et difficiles à rendre limpides ; il faut donc les filtrer jusqu'à ce

qu'elles passent claires. Un moyen plus expéditif consiste à les agiter avec un corps inerte et pulvérulent, tel que le talc, puis à les jeter sur un filtre; le talc, venant à oblitérer les pores du filtre, retient les particules extrêmement ténues qui troublaient la solution, et celle-ci passe bientôt tout à fait limpide.

On y verse alors quelques gouttes du réactif mentionné plus haut, et qui doit y produire de suite un trouble très manifeste. La liqueur, abandonnée au repos pendant quelque temps, doit donner naissance elle-même à un léger précipité. Lorsque ces caractères font défaut, la mauvaise qualité de l'extrait ne peut faire de doute.

Je passe à la 2ème méthode, celle qui consiste à caractériser l'alcaloïde dans le produit du traitement de l'extrait en liqueur acide puis alcaline. Cette méthode s'applique d'ailleurs à la plupart des extraits.

Le choix de ce mode opératoire demande quelques explications. Le principe n'en est pas nouveau; c'est une simple modification du procédé indiqué primitivement par Dragendorf.

L'intervention d'un acide présente ici un double avantage; elle permet d'éliminer d'abord une certaine

quantité de substances gommeuses, mucilagineuses ou résines, très abondantes dans certains extraits et qui compliquent inutilement les opérations, puis elle donne le moyen d'atteindre plus sûrement les différents alcaloïdes, alors même qu'ils existeraient dans l'extrait à l'état de combinaison insoluble.

C'est pour ces motifs que cette méthode me paraît préférable à celle qui consiste à isoler directement les alcaloïdes au moyen des alcalis. MM. Schweissinger et Sarnow, qui ont fait connaître récemment (V. Journ. de Pharmacie et de Chimie, 1er Avril 1891) un procédé pratique de dosage des alcaloïdes des extraits narcotiques, ont cependant donné la préférence à cette méthode. Aussi ont-ils reconnu que le résidu obtenu ainsi renferme, outre les alcaloïdes, différentes impuretés, et sont-ils obligés de faire un dosage volumétrique. Ils auraient évité cet inconvénient en opérant sur des liqueurs acides.

L'acide que j'emploie est l'acide tartrique en solution au vingtième, acide qui forme, comme l'on sait, des sels solubles avec les alcaloïdes naturels. On délaye 1 gr. de l'extrait à examiner dans 10 gr. environ d'eau acidulée; on agite soigneusement le mélange, de façon à mettre toutes les parties de l'extrait en contact avec la liqueur acide; on filtre, puis on ajoute au

liquide obtenu du bi-carbonate de soude pulvérisé, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence; on ajoute alors au mélange 4 ou 5 fois son volume d'éther pur, et on agite fortement à deux ou trois reprises. Il faut ensuite abandonner le tout au repos; lorsque l'éther s'est nettement séparé et a repris sa transparence, on le décante dans une petite capsule et on le laisse s'évaporer lentement dans un endroit sec.

On obtient ainsi un léger résidu, qu'il faut dissoudre dans quelques grammes d'eau distillée additionnée de 3 ou 4 gouttes d'acide chlorhydrique. On a ainsi une solution qui doit précipiter, ou du moins se troubler fortement, par l'addition de quelques gouttes du réactif de Mayer (iodure double de mercure et de potassium).

Tout extrait à base d'alcaloïdes qui ne répond pas à ces conditions constitue une préparation défectueuse.

La Dialyse, qui représente la troisième méthode, peut être considérée comme un procédé général d'analyse des extraits.

J'ai fait connaître, dans le Mémoire cité précédemment (V. Répertoire de pharmacie, Septembre

1880), les résultats que m'a fournis cette méthode résultats des plus satisfaisants. « Le reproche qu'on pourrait adresser à ce procédé, disais-je alors, est d'exiger un temps un peu long ; mais c'est là une question de peu d'importance, puisque l'opération marche en quelque sorte toute seule. »

On pourrait ajouter que cet inconvénient, qui devrait être pris en considération s'il s'agissait d'un dosage, est en réalité sans portée pour un essai qualitatif.

J'ai fait usage de dialyseurs ordinaires, désignés dans le commerce sous le nom de dialyseurs de Graham. Un dialyseur de 6 à 8 centim. de diamètre convient parfaitement pour ces essais. L'opération est des plus simples ; on délaye 2 gr. de l'extrait dans 15 gr. d'eau distillée environ, puis on verse le liquide dans le dialyseur placé sur son récipient ; celui-ci contient lui-même de l'eau distillée en quantité juste suffisante pour mouiller le diaphragme. On laisse le tout en repos, et au bout de 5 à 6 heures on soumet le liquide dialysé à l'action des réactifs. Afin de rendre les résultats comparables, il est bon d'ailleurs de laisser la dialyse s'effectuer pendant un temps parfaitement déterminé ; or, 6 heures me paraissent constituer

une durée suffisante à cet égard.

Ce temps écoulé, le liquide dialysé doit se troubler fortement par l'iodure double de mercure et de potassium, aussi bien qu'avec quelques gouttes d'une solution de tannin au dixième.

J'ai constaté que le passage des substances dialysables continue quelquefois après vingt quatre heures; en renouvelant l'eau du vase inférieur à plusieurs reprises, on peut y déceler jusqu'à la fin la présence des alcaloïdes. Quoi qu'il en soit, cette méthode est très-recommandable; elle est commode et d'une grande simplicité; tous les pharmaciens peuvent la mettre en pratique, puisqu'elle n'exige ni de longues manipulations, ni des appareils compliqués. Elle est particulièrement précieuse lorsqu'on doit caractériser des alcaloïdes facilement altérables, ou lorsque ces principes actifs n'existent dans les extraits qu'en petite quantité, perdus en quelque sorte au milieu de substances colloïdes très-abondantes; cette méthode est douée, en effet, d'une grande sensibilité.

L'existence, bien peu fréquente d'ailleurs, de combinaisons alcaloïdiques insolubles, ne serait

même pas un obstacle à ce procédé d'analyse; il suffirait, en effet, d'ajouter à l'extrait délayé dans l'eau q. s. de la solution tartrique, d'agiter fortement, puis de soumettre à la dialyse le liquide obtenu.

Les extraits les mieux préparés peuvent éprouver sous l'influence du temps des modifications importantes auxquelles je dois m'arrêter un instant. La question de la conservation des extraits présente, en effet, un grand intérêt et on ne saurait trop s'en préoccuper.

Parmi les modifications dont je parle, l'une des plus fâcheuses est celle qui se traduit par un changement dans la consistance même des extraits. C'est un fait bien connu que les extraits d'opium, de noix vomique, de quinquina, placés dans une atmosphère sèche, perdent une partie de l'eau qu'ils contenaient, et par suite deviennent, sous le même poids, beaucoup plus actifs; que le contraire se produit pour les extraits de jusquiame, de belladone, de ciguë qui, très-hygrométriques, absorbent l'humidité de l'air jusqu'à devenir presque liquides. On comprend aisément que des prescriptions médicales

exécutées avec de tels extraits peuvent conduire à des mécomptes très-regrettables, soit que l'effet thérapeutique ne devienne trop accentué, soit qu'au contraire, il reste presque nul.

Un extrait dont la consistance se trouve ainsi modifiée n'est plus un extrait officinal. Il faut donc lui rendre la consistance normale.

Lorsque l'extrait est devenu liquide, on doit lui enlever l'excès d'eau qu'il contient en l'évaporant au bain-marie, dans une capsule de porcelaine.

Si l'extrait a durci, il est plus difficile de remédier à cet inconvénient. On peut cependant le ramollir à la faveur de la vapeur d'eau bouillante, puis le malaxer dans toutes ses parties pour lui rendre la consistance qu'il doit avoir : c'est ainsi qu'on agira pour l'extrait d'opium. Lorsqu'il s'agit d'un extrait alcoolique, l'extrait de noix vomique, par exemple, la chose est moins facile. Celui-ci étant obtenu à l'aide de l'alcool fort, on ne saurait employer avec avantage l'action de la vapeur d'eau. Il vaut donc mieux recourir à un peu d'eau alcoolisée, qu'on incorporera peu à peu dans l'extrait préalablement ramolli au bain-marie, et employée en proportion telle qu'elle lui rende sa

consistance primitive).

Il n'est pas sans intérêt de rappeler à ce sujet que j'ai établi par des expériences directes (Mémoire déjà cité) que l'extrait de noix vomique ne se dissout pas entièrement dans l'alcool à 80°, qui a servi à l'obtenir. Ce résultat est la conséquence des modifications qu'éprouvent les principes organiques sous l'influence de l'air et de la chaleur. Mais ici le fait importe peu, puisqu'il s'agit simplement de rendre à l'extrait la consistance qu'il doit avoir.

Non seulement les extraits peuvent subir les modifications que je viens d'indiquer, mais ils sont susceptibles, lorsqu'ils sont placés dans de mauvaises conditions, de donner asile à des végétations diverses, auxquelles succèdent souvent des fermentations très actives.

Aussi s'est-on efforcé depuis longtemps de mettre les extraits pharmaceutiques à l'abri de ces différentes causes d'altération; il serait trop long d'énumérer et de décrire les méthodes qui ont été préconisées dans ce but. Je ne peux mieux faire à cet égard que d'indiquer l'excellente monographie publiée sur ce sujet, en 1889, par M. Adrian,

dans son „ Etude historique sur les extraits pharmaceutiques",
Je dois cependant faire une exception en faveur du
procédé indiqué par un pharmacien de Frameries,
M. Martin; procédé décrit par M. Adrian. Ce pra-
ticien s'est placé au point de vue des extraits qui
se dessèchent peu à peu dans les conditions ordinaires,
et il a proposé une méthode des plus ingénieuses
pour les conserver dans leur état primitif. Dans
ce but, il place le pot contenant l'extrait dans un
autre pot couvert, de contenance plus grande, et
il comble l'espace vide entre les deux par du sul-
fate de soude cristallisé; ce sel contient, en effet,
dix molécules d'eau pour lesquelles il n'a qu'une
très-faible affinité, puisqu'il tend sans cesse à
s'effleurir, et il peut ainsi, en restituant à l'at-
mosphère l'humidité qui lui fait défaut, l'em-
pêcher de porter son action desséchante sur l'ex-
trait à conserver.

Cette disposition, très-simple et très-efficace,
ne saurait être trop recommandée.

Je mentionnerai encore les résultats auxquels
je suis arrivé moi-même en m'occupant de la conser-
vation des extraits, résultats qui se trouvent consignés
dans mon Mémoire sur les extraits, et que M. Adrian

a résumés lui-même dans son ouvrage (loc. cit. page 28).

J'ai donc préconisé d'abord, en me basant sur des essais nombreux, l'emploi, en usage déjà à la pharmacie centrale des hôpitaux, de vases à orifices étroits, fermés par un bouchon de liège trempé dans la cire.

J'ai fait connaître que j'avais employé avec succès, pour les pots de service, de petits capuchons de caoutchouc assez élastiques pour venir s'appliquer exactement sur leur rebord.

J'ai proposé, pour prévenir le développement des moisissures, d'avoir recours au papier salicylé, préparé de la façon suivante : après avoir enduit d'une solution de gomme du papier à filtre ordinaire, je le saupoudre d'acide salicylique et le laisse sécher. Ce papier, appliqué directement sur différents extraits, s'est opposé au développement des moisissures. Ayant placé, en effet, dans une même armoire, les mêmes extraits contenus dans des pots, dont les uns étaient couverts d'un simple papier, les autres d'un papier salicylé, j'ai constaté que les premiers se remplissaient de végétations diverses, tandis que les autres n'en présentaient pas trace.

Je n'ai parlé jusqu'à présent que des extraits pharmaceutiques préparés conformément au Codex. Or, l'usage de plus en plus répandu d'une autre forme d'extraits m'oblige à m'en occuper ici, sous peine de négliger un des points importants de cette question : je veux parler des extraits fluides.

Il n'est pas inutile de faire observer tout d'abord qu'il existe à cet égard une confusion très regrettable. Dans le principe, l'expression "d'Extraits fluides" s'appliquait exclusivement à une forme distincte et unique d'extraits, introduits pour la première fois dans la pharmacopé américaine en 1850. On ne connaissait, en un mot, sous ce nom que les fluid extracts des Américains, jusqu'au jour où cette dénomination a été étendue à tort à des préparations qui n'ont guère de commun avec eux que la fluidité. Or, ce caractère est tout à fait insuffisant pour motiver une pareille confusion. L'extrait fluide américain est un type particulier et ~~parfaitement~~ distinct : il faut donc laisser aux pharmacologistes du nouveau monde et le mot et la chose.

Je rappelle pour mémoire que leur extrait fluide est la solution des parties actives d'une subs-

tance médicamenteuse dans un véhicule approprié, solution caractérisée par un rapport simple entre la quantité de substance employée et celle de l'extrait obtenu.

Les préparations liquides, appelées à tort extraits fluides, sont aujourd'hui fort nombreuses. On a commencé par en préparer pour l'obtention rapide des sirops; puis on en a successivement proposé pour les vins, les mellites, etc. L'industrie pharmaceutique prépare même aujourd'hui, pour les potions et les pommades, des extraits fluides et semi-fluides, qui ne sont en somme que des solutions d'extraits. C'est vouloir pousser la confusion à son comble. Quel rapport établir, par exemple, entre une solution d'extrait de Quinquina à 50 %, appelée extrait fluide pour potions, et le véritable extrait fluide américain?

Il serait beaucoup plus rationnel d'attribuer aux produits improprement appelés extraits fluides une dénomination coupant court à toute confusion; celle de solutions concentrées pour sirops ou pour vins leur conviendrait parfaitement. Quant aux extraits liquides pour potions et pommades, ils ne méritent pas une désignation particulière; ce sont des solutions d'extraits.

appelons les solutions d'extraits.

Les formules qui ont été données pour l'obtention de ces solutions concentrées pour sirops (Extraits fluides, si l'on veut) sont pour ainsi dire innombrables, et il serait fort difficile d'en faire l'historique exacte, de préciser, par exemple, à qui revient l'idée première de cette nouvelle forme pharmaceutique. Quoi qu'il en soit, lorsqu'on passe en revue les principales méthodes en usage, on constate qu'on peut les ramener à trois. Dans l'une, on emploie le sucre, dans l'autre l'alcool; dans la troisième enfin, on a recours à l'action combinée de la glycérine et de l'alcool.

Voici en quoi consiste la première méthode (v. notamment Journ. d'Alsace Lorraine, 1882, et mon Thèse sur cette question présentée à la Soc. de pharm., en 1886): 1° Pour tous les sirops simples: infusion concentrée, pendant 12 h., de la substance prescrite, distillation au bain-marie du dixième du produit final; après expression, deuxième et quelquefois troisième infusion, pour ne laisser perdre aucun principe actif. Évaporation à l'air libre et à basse température, après un repos suffisant et clarification, de la première infusion concentrée et des eaux

de lavage, séparément, avec quantité suffisante de sucre pour obtenir, avec le produit de la distillation, le poids de l'extrait voulu.

2° Pour les sirops composés : décoction ou infusion avec les substances non aromatiques prescrites; avec ce premier liquide chargé, et après expression, infusion de 12 h. avec les substances aromatiques et distillation, comme pour les sirops simples. Le résidu de l'expression est repris une ou plusieurs fois avec l'eau bouillante, pour en retirer tout le principe actif, et on achève l'extrait comme précédemment.

L'emploi de l'alcool a été conseillé par un grand nombre de praticiens, M. Benoit, pharmacien à Joigny notamment. Prenons pour exemple la préparation de l'extrait fluide d'écorces d'oranges amères (V. Union pharmaceutique, Février 1883). On fait macérer pendant 15 jours quantité prescrite (2 kil.) d'écorces d'oranges amères dans un mélange de 2 lit. d'alcool à 95° et 8 lit. d'eau. On soumet à la presse, on passe à travers un linge, puis on distille au bain-marie pour recueillir 1800 gr. de liqueur aromatique. On passe le résidu à travers une étamine. On évapore ensuite ce résidu au bain-marie, de manière à obtenir 650 gr. d'extrait mou,

qui, dissous dans les 1800 gr. de liqueur aromatique, donneront 2 Kil. 400 gr. d'extrait fluide, ou solution concentrée.

Le troisième procédé, celui qui repose sur l'emploi de la glycérine et de l'alcool, est le plus répandu de tous. La plupart des solutions concentrées, dites extraits fluides, préparés dans l'industrie, sont obtenues par cette méthode. Malheureusement, les quantités de véhicule employées varient suivant les préparateurs, de telle sorte que les produits obtenus ne sont pas comparables: nouvel argument à invoquer contre ces solutions concentrées.

En présence de ces divergences, force est donc de s'arrêter à une formule qui représente la moyenne des méthodes adoptées. Celle qui a été proposée par M. Leroy (Répert. de pharm., Janvier 1885) est dans ce cas; je m'en suis donc occupé.

Le véhicule employé est un mélange de glycérine et d'alcool à 90°, dans la proportion de 3 parties de glycérine pour 1 partie d'alcool et 5 parties d'infusion concentrée.

On admet généralement que ces propor-

tion peuvent assurer la conservation indéfinie des extraits fluides". Or, cette opinion est beaucoup trop absolue; j'ai plusieurs fois constaté que celles de ces préparations qui sont très chargées de principes organiques présentent presque toujours, au bout d'un certain temps, des phénomènes d'altération qui se traduisent par des fermentations, et même des végétations microscopiques. L'inaltérabilité de ces produits, si souvent invoquée en leur faveur, n'est donc pas absolue.

Etudions l'application de la méthode sur l'extrait fluide de capillaire, destiné à la préparation du sirop de ce nom.

Capillaire . . . 100 gr.
Eau bouillante . 1000 "

Versez 300 gr. d'eau bouillante sur le capillaire; laissez infuser 6 heures en vase clos, soumettez à la presse et passez à travers un linge. Réservez le liquide obtenu.

Versez sur le résidu le restant de l'eau bouillante, laissez infuser 6 h. en vase clos, soumettez à la presse, passez à travers un linge, évaporez à feu doux sans atteindre l'ébullition, en présence de 60 gr. de glycérine.

A quel moment convient-il d'arrêter cette

évaporation ? J'ai trouvé qu'il fallait ~~la~~ suspendre lorsque le liquide ne pèse plus que 75 gr. environ. Or, l'auteur du procédé prescrit de cesser cette évaporation dès que la glycérine commence à émettre des vapeurs. Cette indication me paraît peu précise puisque la glycérine est mélangée au liquide soumis à l'action de la chaleur ; les données fournies par la pesée sont en tous cas beaucoup plus faciles à saisir.

Arrivé à ce point de l'opération, on laisse refroidir. On ajoute le liquide réservé et 20 gr. d'alcool à 90°. On laisse 6 h. en contact dans un vase fermé en agitant de temps en temps et on filtre.

Cette opération a pour conséquence de séparer une forte proportion des principes actifs du capillaire qui, primitivement dissous dans ~~la~~ liqueur hydro-glycérique, se trouvent précipités par l'addition de l'alcool. A ce point de vue encore la méthode est défectueuse.

En opérant sur les quantités indiquées, le liquide filtré doit peser 180 gr. S'il n'atteint pas ce poids, on lave le filtre avec quantité suffisante d'un mélange dit conservateur, fait dans



Prix Lalorfe 1891 (1)

3/

Cahier n° 2

les proportions suivantes : glycérine, 3 part. ; alcool à 90°, 1 part. ; eau, 5 part.

Il importe d'insister ici sur la longue évaporation à laquelle il faut soumettre la plus grande partie (les deux tiers environ) de l'infusé de capillaire. On en arrive en somme à préparer par cette méthode un véritable extrait de capillaire liquide sans doute, mais dans lequel les principes végétaux ont subi toutes les modifications résultant de l'action de l'air et de la chaleur. Aussi le sirop de capillaire préparé avec cet extrait est-il plus coloré que celui du Codex.

Le procédé que je viens de décrire s'applique à un grand nombre d'extraits fluides, que j'appellerai simples (saponaire, douce amère, fumeterre, pensée sauvage, etc.), pour les distinguer d'un autre groupe obtenu par l'action des mêmes dissolvants sur plusieurs substances réunies, autrement dit des extraits fluides composés. Je prendrai comme exemple de ceux-ci l'extrait des 5 racines. On l'obtient comme suit.

Racine d'ache	
" d'asperge	
" de fenouil	āā 100 gr.
" de persil	
" de petit houx	
Eau bouillante	3000 "

Versez sur les racines coupées 2 fois ½ leur poids d'eau bouillante (1250 gr.). Laissez infuser pendant 12 heures, en remuant de temps en temps; soumettez à la presse, passez à travers un linge. Réservez le liquide obtenu dans un lieu frais.

Faites une seconde infusion des racines dans le restant de l'eau bouillante (1750 gr.). Exprimez à la presse et passez à travers un linge. Faites évaporer à un feu doux, en présence de 150 gr. de glycérine. (On doit continuer l'évaporation jusqu'à ce que celle-ci commence à émettre des vapeurs; il vaudrait mieux dire jusqu'au moment où le liquide a pris la consistance sirupeuse, ce qui est plus exact.) Laissez refroidir, ajoutez l'infusion aromatique réservée et 50 gr. d'alcool à 90°. Conservez dans un vase fermé, pendant 6 heures, en agitant de temps en temps; filtrez au papier. Lavez au besoin le filtre avec le liquide conservateur dont la composition a été indiquée plus haut, jusqu'à ce que vous ayez obtenu 450 gr. d'extrait fluide.

Ce dernier chiffre indique assez que l'évaporation de la seconde infusion doit être poussée

très-bien); la quantité d'eau à évaporer est effectivement considérable. On peut prévoir tous les inconvénients d'une pareille méthode, appliquée à des substances aromatiques telles que les racines d'Ombellifères.

Il faut remarquer encore qu'on sépare par la filtration une grande quantité de substances végétales ou autres, qui cesseront par conséquent de faire partie de l'extrait fluide; aussi celui-ci donne-t-il un sirop qui, bien que plus coloré que celui du Codex, est en réalité moins actif.

Ces exemples sont suffisants pour donner une idée des procédés généraux mis en pratique pour obtenir ces solutions concentrées. Mais, je le répète, les quantités que j'ai indiquées n'ont rien de fixe, chaque maison ayant en quelque sorte sa formule.

Et maintenant, que faire au point de vue de l'emploi de ces sortes d'extraits fluides? A-t-on le droit de les proscrire, d'en interdire l'emploi? Évidemment non. Mais encore faudrait-il que les sirops obtenus avec ces extraits ne fussent pas vendus comme produits officinaux.

Puisqu'il est établi que ces extraits fluides sont aujourd'hui très-employés, il y a lieu tout au moins de se préoccuper des modifications qu'ils peuvent subir.

Il est important de noter, en effet, (et j'ai le premier attiré l'attention sur ce fait, dans le Mémoire déjà cité), que ces solutions sont presque toujours le siège, un certain temps après leur préparation, de réactions diverses qui se traduisent par des dépôts plus ou moins abondants. L'existence de ces dépôts est en réalité un point très important, bien que les auteurs qui conseillent l'emploi des extraits liquides le passent absolument sous silence. Ils semblent admettre, en effet, l'homogénéité complète de ces préparations, et n'avoir pas prévu cette séparation partielle de principes médicamenteux.

Si cependant, on considère les conditions dans lesquelles sont préparés la plupart de ces solutions concentrées, on ne peut être surpris des modifications qu'y apporte le temps. Il est bien certain que l'addition successive de dissolvants, doués chacun d'une action propre, doit amener dans les liqueurs primitives des transformations plus ou moins accusées. J'en ai fait l'expérience sur une infusion de rhubarbe préparée dans les proportions indiquées pour l'extrait fluide de chicorée composé. J'ai évaporé cette infusion en présence de la glycérine, puis je l'ai additionnée d'alcool. Limpide d'abord, elle a donné

par le repos un dépôt contenant une forte proportion de résine de rhubarbe. Ce n'est pas là un cas isolé, et de l'ensemble des recherches auxquelles je me suis livré, il résulte que la production de dépôts est un fait très commun.

L'action des dissolvants n'est pas d'ailleurs la seule à invoquer, la nature des traitements auxquels sont soumises les substances végétales ayant elle-même une grande influence. Que l'on soumette à l'évaporation une infusion de polygala, comme le veut la méthode des extraits fluides, et on obtiendra un dépôt insoluble formé par de la saponine, des matières colorantes, albuminoïdes et grasses. La salsepareille donnera lieu, à peu de chose près, aux mêmes remarques. Mais, sans parler davantage de ces réactions qui s'accomplissent au cours des opérations, revenons à celles qui se produisent sous l'influence apparente du temps. Nous avons vu qu'elles se traduisent par des dépôts; or, j'ai constaté, en étudiant la nature de ceux-ci, qu'on peut les diviser en trois catégories principales: substances organiques, matières organiques, corps chimiques.

Voici quelques exemples.

Solution concentrée pour sirop de fumeterre –
1er Echantillon – Au fond du flacon, se trouvait un dépôt noirâtre, adhérent, amorphe, presque insoluble dans l'eau froide ou bouillante, dans l'alcool froid ou chaud, dans les acides, soluble, au contraire, immédiatement dans les alcalis. La liqueur obtenue présentait une couleur rouge brunâtre. Ce dépôt ressemblait à s'y méprendre à une substance charbonneuse. C'était en réalité une matière ulmique.

2ème Echantillon – L'aspect du dépôt était ici tout différent, tant il est vrai que ces solutions concentrées peuvent présenter des caractères fort hétérogènes.

Ce dépôt était formé de deux couches, l'inférieure d'aspect grisâtre, comme granuleuse, la supérieure noirâtre et amorphe.

La couche inférieure était à peu près insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'eau bouillante, insoluble dans les alcalis. Les acides seuls, et en particulier l'acide azotique, pouvaient la dissoudre avec facilité. Elle contenait une grande quantité de sels de chaux. Ceux-ci, d'abord en dissolution, s'étaient précipités par l'action combinée de

la glycérine et de l'alcool, joint à l'abaissement de la température.

La couche supérieure du dépôt présentait les réactions des matières ulmiques.

Solution concentrée pour sirop d'Erysimum composé — Elle contenait un abondant dépôt granuleux, gris-noirâtre, constitué pour la plus grande partie par des sels alcalins et alcalino-terreux (nitrates et sulfates notamment), associés à des matières résineuses abondantes.

Solution concentrée pour sirop des 5 racines — Elle renfermait un dépôt noirâtre, amorphe. J'ai isolé de ce dépôt, au moyen de l'alcool, une substance présentant les caractères des résines. La solution alcoolique soumise à l'évaporation, abandonnait en effet, une petite quantité d'une matière granuleuse, rude au toucher, complètement soluble dans l'alcool à 90°. L'addition d'eau à la solution alcoolique la précipitait immédiatement. On comprend que sous l'influence de la glycérine, les parties résineuses des Ombellifères finissent par se déposer en partie.

Le reste du dépôt était constitué par des substances amylacées et salines.

Ces exemples suffisent pour montrer tout l'intérêt que peut offrir l'examen attentif de ces solutions concentrées. Toutes les fois qu'on y constatera la présence d'un dépôt, on devra les considérer comme impropres aux usages pharmaceutiques.

Elles peuvent subir d'ailleurs d'autres altérations, bien que ceux qui en préconisent l'emploi assurent que leur conservation est presque indéfinie. C'est ainsi que quelques unes fermentent, pendant la saison chaude notamment; c'est ainsi encore que j'ai eu entre les mains, à différentes reprises, certains extraits fluides pour sirops dans lesquels s'étaient produites des végétations diverses. Je citerai notamment un extrait liquide pour sirop de pensées sauvages, qui était envahi par le Penicillium glaucum. Les parois du flacon en étaient recouvertes par places; le liquide lui-même présentait quelques îlots verts, qui indiquaient que le petit champignon s'accommodait très bien de ce milieu.

On le voit, ces différentes altérations sont très dignes d'attention.

Huiles médicinales.

Les huiles médicinales doivent être limpides, si elles ont été préparées conformément au Codex, la filtration ayant pour résultat de les dépouiller complètement des matières en suspension. Lorsqu'au contraire, elles ont été simplement passées à travers un linge, elles ne tardent pas à déposer. Le fait est notamment très accusé avec l'huile de camomille. L'huile, en agissant sur les fleurs, entraîne différents principes organiques, qui s'y trouvent à l'état de suspension et tellement divisés qu'ils traversent le tissu qu'on a, par négligence ou économie, substitué au filtre.

Les huiles à base de feuilles doivent en outre être d'un beau vert, car si l'altération de la chlorophylle n'a pas d'importance en elle-même, elle indique que les huiles ont été conservées dans de mauvaises conditions ou qu'elles sont trop anciennes. La lumière jaunit ces huiles;

mais son action est beaucoup plus lente qu'on ne l'admet ordinairement. J'ai constaté ce fait avec le baume Tranquille et observé qu'il résistait pendant plusieurs mois à l'influence de la radiation lumineuse. Lors donc qu'elles sont en partie décolorées, on peut en conclure qu'elles sont déjà très-anciennes. A cette période, elles sont souvent devenues rances ; on doit les rejeter.

Depuis longtemps déjà, certains pharmaciens ont trouvé tout simple de préparer le baume Tranquille par addition, à une huile quelconque d'une quantité déterminée d'extrait fernide pour baume Tranquille.

C'est là une substitution coupable, attendu que le produit obtenu ainsi ne correspond pas à celui du Codex. Ceci est facile à comprendre, si l'on réfléchit à la faible solubilité des alcaloïdes dans l'huile : comment concentrer, en effet, dans 100 gr. d'extrait fernide, qui représentent la quantité moyenne à ajouter à 900 gr. d'huile, tous les principes actifs des plantes qui entrent dans cette formule ?

Le Baume Tranquille doit donc être l'objet d'un examen attentif. Si l'on a des doutes sur sa valeur, le mieux sera d'y rechercher les principes alcaloïdiques

auxquels il doit ses propriétés. Voici comment il convient d'opérer : On ajoute à 50 gr. de baume tranquille suspect un poids à peu près égal d'une solution d'acide citrique au $\frac{1}{10}$ ème ; on agite fortement le mélange pendant quelques minutes, puis on laisse reposer ; quand le liquide s'est séparé en deux couches, on le jette sur un filtre mouillé ; la partie aqueuse passe seule ; on y verse alors quelques gouttes d'iodure double de mercure et de potassium, qui doivent y produire un léger précipité. Lorsque le baume tranquille a été préparé d'après le Codex, cette réaction se produit toujours ; on l'observe, au contraire, très-rarement, lorsqu'il a été obtenu avec les extraits fluides.

Bien plus, j'ai soumis à ce contrôle certains extraits fluides du commerce, et j'ai dû constater qu'ils ne contenaient pas traces d'alcaloïdes. De tels produits sont absolument sans valeur.

Ce que je viens de dire pour le baume tranquille s'applique également aux autres huiles médicinales contenant des alcaloïdes (huile de jusquiame, belladone, etc.). Ces huiles étant elles-mêmes très-souvent obtenues au moyen des extraits fluides, il importe de les soumettre à l'essai que j'ai indiqué.

Hydrolats.

Les Hydrolats sont intéressants à étudier non seulement au point de vue de leur composition, mais aussi en raison des altérations ou des modifications qu'ils peuvent subir.

La plupart des eaux distillées médicinales sont envahies, on le sait, par des organismes nombreux qui, sous l'influence du temps, les modifient plus ou moins profondément. L'étude complète de ces organismes est encore à faire, car l'on ne possède encore sur leur nature que des notions bien vagues; l'opinion qui consiste à les considérer comme des Algues ne repose pas sur des observations approfondies, et malgré les recherches qui ont été faites sur ce sujet, il présente encore beaucoup de points obscurs. J'ai cherché moi-même à apporter un peu de lumière sur ce point, qui me semble offrir pour le pharmacien un double intérêt scientifique et pratique.

Cette question est beaucoup plus complexe

qu'on ne l'avait cru tout d'abord ; les végétations des eaux distillées, loin d'appartenir à un type unique, sont constituées, en effet, par les organismes les plus divers. Il résulte de mes observations qu'on doit rattacher ces organismes à trois groupes : Champignons, Bactéries, Algues.

L'ordre que j'indique ici correspond à l'importance même que prennent ces différentes productions dans les hydrolats que j'ai étudiés ; c'est ainsi que j'ai constaté que les Champignons sont plus abondants que les bactéries, et celles-ci plus communes que les algues.

Je me bornerai à donner ici les indications générales qui peuvent permettre de caractériser ces organismes aussi rapidement que possible. Étant donnée leur fréquence dans les eaux distillées, on ne saurait trop s'attacher à les faire connaître.

Champignons — Contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, contrairement même à ce qu'ont avancé des observateurs autorisés, les végétations qui se développent dans les eaux distillées sont bien plus souvent des champignons que des algues. Ce résultat peut surprendre tout d'abord, si l'on tient compte du milieu où se produisent ces végétaux ; toutefois le fait s'explique aisément, étant donnée l'abondance

des spores de champignons dans l'atmosphère qui nous entoure; ces spores y prédominent certainement sur celles des algues, et elles s'accommodent d'ailleurs de conditions de milieux fort différentes.

Les champignons que l'on observe dans les hydrolats appartiennent, comme on devait s'y attendre, aux espèces inférieures. Ce sont presque toujours des représentants de l'ancien groupe des Mucédinées, à différents états de développement, et surtout plus ou moins modifiés.

A cet égard, ce serait une grande erreur de croire que la détermination d'une Mucédinée qui a vécu pendant un certain temps dans un hydrolat est aussi facile à établir que celle d'une même espèce ayant végété dans un autre milieu. Il existe à cet égard des différences profondes, qui portent aussi bien sur la forme des éléments que sur leurs dimensions, leur coloration, leur contenu. Les modifications qui résultent de ces conditions spéciales reconnaissent trois causes: végétation dans l'eau, manque d'air, insuffisance d'éléments nutritifs.

Cette dernière influence joue un grand rôle dans la marche du phénomène. Il est certain que les hydrolats en général sont des liquides pauvres,

peu propres, par conséquent, au développement normal des végétaux qui y vivent. On peut s'en convaincre en ajoutant, comme je l'ai fait, à l'eau distillée non encore envahie, quelques gouttes d'un liquide nourricier (Liqueur Raulin, par exemple); les petits champignons ne présentent plus, pendant un certain temps du moins, les déformations bizarres qu'ils affectent dans l'hydrolat pur. Mais, abandonne-t-on pendant longtemps l'eau distillée fertilisée dans un vase fermé, on ne tarde pas à observer des modifications profondes dans la forme des éléments. Il arrive ici ce qui se passe pour les flacons bouchés des officines; le manque d'oxygène, l'insuffisance d'air ont déterminé la transformation des organismes qui sont devenus tout à fait méconnaissables. On sait que M. Pasteur, dans ses « Études sur la bière », a expliqué ainsi les formes globuleuses qu'affecte l'Aspergillus glaucus, végétant au sein d'un liquide. M. L. Marchand a montré de son côté que l'Hygrocrocis arsenicus présentait des particularités du même genre.

Je dois faire observer d'ailleurs que les déformations subies par le champignon varient quelquefois dans des limites très-larges; tandis que certains mycéliums ne présentent guère que des

dilatations, d'autres, au contraire, offrent de distance en distance des renflements souvent considérables, renflements tantôt isolés, tantôt réunis en séries, et souvent remplis de granulations.

La présence de l'eau, considérée en tant que milieu, joue nécessairement un rôle très-marqué; abstraction faite des causes que je viens d'indiquer, elle est assez puissante pour déterminer toute une série de modifications.

Il convient d'ajouter toutefois que les déformations ne sont pas absolument constantes. Certains hydrolats peuvent présenter, par exemple, des flocons noirâtres, dans lesquels l'examen microscopique révèle l'existence de moisissures noires correspondant à la forme Dematium; or, ces organismes ne semblent pas subir l'influence de ce milieu spécial; ils sont restés réguliers et n'offrent pas de dilatations anormales. Ce fait s'explique par leur structure même; à cette période, en effet, ils sont devenus rigides et durs. Je citerai encore un Botrytis, c'est-à-dire une moisissure ayant ses spores en grappes, que j'ai rencontré dans l'eau de roses, et qui avait conservé ses caractères morphologiques normaux. Quoi qu'il en soit, ces

exceptions sont rares, et le plus souvent à une moisissure donnée correspond ce que j'appellerai sa forme aquicole.

Celle-ci varie d'ailleurs à l'infini, et suivant les conditions dans lesquelles a végété le champignon; il en résulte que l'examen de cette forme aquicole ne permet pas de remonter au type primitif. Pour arriver à ce but, un des meilleurs procédés consisterait à recourir à la culture des organismes.

Or, dans ces sortes de cultures, sur lesquelles je ne peux d'ailleurs insister ici, un premier écueil se présente. Bien souvent en effet, lorsqu'après avoir observé des spores dans le champ du microscope, on veut les cultiver, elles ne produisent pas de mycélium; elles sont mortes, en un mot. Cette action est très-rapide dans un flacon rempli et bouché. c'est la privation d'air qui, dans ce cas, fait périr ces spores; l'eau dans laquelle elles vivent plongées joue également un rôle, mais un rôle moins actif.

On a vu précédemment que la végétation des moisissures au sein des eaux distillées pouvait modifier leur contenu. Les filaments mycéliens se trouvent très-souvent remplis, en effet, de petits corps sphériques, d'aspect brillant, qui à première

vue on prendrait pour des spores, et qui ne sont autre chose que des vacuoles du protoplasma.

La figure I peut donner une idée de cette particularité; elle montre en même temps l'allongement considérable qu'ont pris les filaments mycéliens.

Je me suis assuré de la nature de ces petits corps sphériques en les soumettant à l'action des réactifs appropriés (acide sulfurique et teinture d'iode), qui changent, comme l'on sait, la disposition et l'aspect du protoplasma. Voici ce que j'ai constaté: sous l'influence de l'acide sulfurique étendu, et après un contact de dix à quinze minutes, un certain nombre de corpuscules avaient perdu leur forme; certains filaments ne présentaient plus qu'un contenu granuleux. Après une heure ou deux, quelques filaments offraient encore un aspect brillant; mais la matière qui leur donnait cette propriété avait perdu dans la plupart les caractères morphologiques particuliers; les corpuscules, de sphériques qu'ils étaient d'abord, étaient devenus oblongs; on en voyait çà et là qui semblaient s'être fusionnés en une masse unique et allongée dans le sens même du filament mycélien.

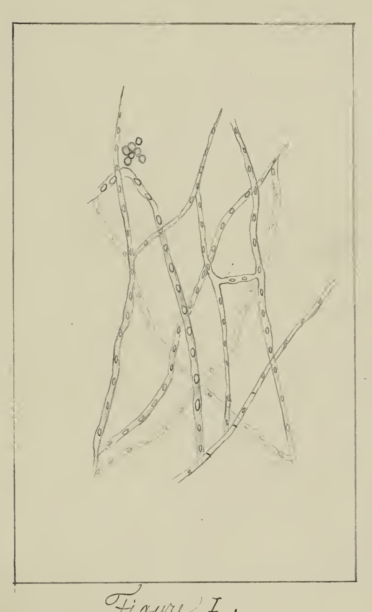


Figure I.

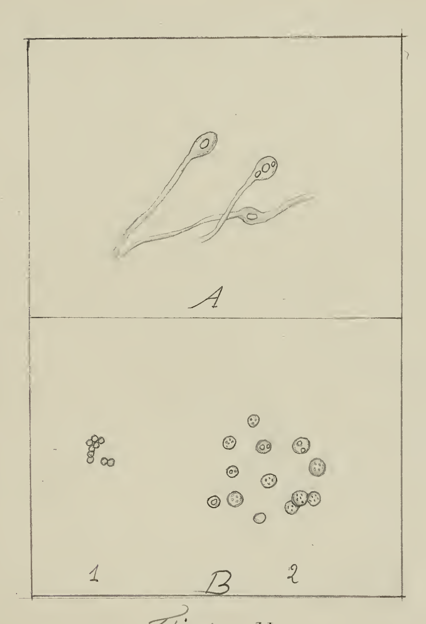


Figure II.
B – 1. Spores normales.
2. " transformées.

Les rares corpuscules qui étaient restés sphériques avaient éprouvé une rétraction et diminué de volume. Les vraies spores, au contraire, n'avaient pas changé d'aspect ; or, il est établi que beaucoup de spores de moisissures ne sont attaquées que par l'acide sulfurique concentré.

Soumis à l'action de la teinture d'iode, les corpuscules brillants se sont colorés en brun, révélant ainsi leur nature protoplasmatique.

Ces corpuscules ne sont constitués par conséquent que par du protoplasma qui, sous l'influence des conditions spéciales dans lesquelles a vécu le végétal, a pris cette disposition tout à fait particulière.

Ces mêmes conditions permettent d'expliquer encore la nature de corps singuliers, renflés à une extrémité, qu'on rencontre quelquefois au milieu des filaments mycéliens, et qu'il est impossible le plus souvent de rattacher à telle ou telle partie du végétal. Tantôt l'extrémité renflée ne présente qu'une vacuole centrale, tantôt elle en offre plusieurs diversement réparties. La Fig. II reproduit, en A, quelques-unes de ces formes bizarres. En B, on voit (1) des spores normales, et (2) des spores transformées.

Les organes reproducteurs peuvent, en effet,

éprouver eux-mêmes des modifications du même genre. A côté de spores normales, par exemple, on en voit de démesurément gonflées. Parmi ces dernières, les unes ont un contenu homogène, les autres, au contraire, renferment des vacuoles ou des granulations. Toutes ces formes singulières procèdent des mêmes causes : végétation dans l'eau, privation d'air, absence ou insuffisance d'éléments nourriciers.

Je ne pousserai pas plus loin ces considérations d'ordre biologique, et signalerai de suite comme fréquents dans les hydrolats différents Penicillium, non seulement à l'état normal, mais aussi sous forme d'Hygrocrocis, qui n'est en somme qu'une variété de la ~~forme~~ modification aquicole dont j'ai déjà parlé. Cet état aquicole du champignon affecte lui-même différents aspects; tantôt, en effet, il se révèle par un amincissement et un allongement extrême des filaments — c'est alors le véritable Hygrocrocis — tantôt il se traduit par des renflements sphériques, souvent réunis en chapelet; il ressemble alors tout à fait aux Levures ou ferments, et il convient,

selon moi, de distinguer cette forme de l'Hygrocrocis proprement dit. En un mot, ici, comme pour le Mucor de M. Pasteur, végétant avec insuffisance d'air (M. Pasteur, loc. cit.), le champignon est plus ferment que moisissure.

M. le Professeur Marchand a montré que l'Hygrocrocis arsenicus possède des appareils de reproduction très variés. Or, les Hygrocrocis des hydrolats ne m'ont jamais montré que de simples conidies. La constance de ce caractère ayant une certaine valeur, je leur ai attribué le nom d'Hygrocrocis hydrolatorum (1).

J'ai parlé précédemment de la forme Dematium, qui semble n'être qu'un stade particulier dans l'évolution de ces champignons microscopiques. J'en citerai un exemple caractéristique, qui m'a été présenté par l'hydrolat de tilleul. Le mycélium de ce champignon était rigide et coloré en noir ; il donnait naissance à des filaments dressés, droits présentant la même teinte noire et portant des spores globuleuses.

Bactéries — Un grand nombre d'eaux distillées sont envahies par des productions le plus souvent blanchâtres, de consistance tantôt mucilagineuse,

(1) (On trouverait des renseignements plus complets sur les Hygrocrocis dans l'ouvrage de Biasoletto, Trieste 1832 : Di alcune Alghe microscopiche – Bibl. du Muséum.)

tantôt granuleuse, qui, suivant leur nature, flottent au sein du liquide, ou se déposent au fond. Elles appartiennent au groupe des Bactéries. En voici quelques exemples.

Un échantillon d'eau de fleurs d'oranger m'a présenté un dépôt formé de flocons jaune orangé. Je dois insister sur ce fait qu'on rencontre rarement des dépôts ainsi colorés et que dans tous les cas, ils ne se trouvent que dans les hydrolats exposés à la lumière.

En observant ce dépôt à un faible grossissement, je le trouvai formé de sortes de plaques jaunâtres, qui semblaient constituées par la réunion de granulations confuses. En dilacérant avec soin ces petites masses et les soumettant à un grossissement de 500 à 600 D., j'observai une foule de cellules très-petites, de forme plus ou moins globuleuse, privées de mouvement, dont quelques-unes étaient libres, mais la plupart réunies en Zooglaea. Toutes présentaient une légère teinte jaune, et correspondaient par l'ensemble de leurs caractères au Micrococcus luteus.

J'ai encore observé, à deux reprises différentes, dans de l'hydrolat de mélilot, l'apparition de flocons qui,

d'abord blanchâtres et comme opalins, présentèrent bientôt une teinte rosée du plus joli effet. J'essayai de soumettre ces flocons à l'examen microscopique; mais, chose singulière, le seul fait de la préparation avait changé complètement l'aspect de la matière, de telle sorte que je fus fort surpris de ne plus pouvoir constater la coloration rose. Je ne trouvai plus qu'un amas de petites cellules incolores, englobées dans une Zooglœa abondante.

La disparition de la matière rose rentre évidemment dans l'ordre de phénomènes qu'a décrits M. Warming, à propos des bactéries rouges qui colorent parfois les eaux de la mer. Lorsqu'en effet, ces organismes viennent à être troublés, agités par une cause quelconque, ils perdent de même leur teinte rouge.

Enfin, je compléterai ces quelques résultats relatifs aux végétations colorées des eaux distillées par deux observations de date relativement récente, qui me paraissent présenter un certain intérêt (V. Répert. de pharm., Juillet 1888).

Eau de laitue — Au commencement du mois de Mai 1888, cette eau contenait un dépôt abondant d'une couleur rose très-intense. Celle-ci, après avoir

persisté pendant une dizaine de jours, a disparu complètement pour reparaître dans les premiers jours de Juin. Mais, chose remarquable, la coloration rose qui jusque là, semblait limitée au seul dépôt, a bientôt envahi le liquide tout entier, de telle sorte que l'eau est devenue absolument rose dans toute sa masse.

L'examen microscopique m'a permis de constater que ce phénomène était dû à la présence de bactéries chromogènes, tantôt libres, tantôt réunies en zooglées.

Eau de roses — J'y ai trouvé, dans la première huitaine de Juin (même année), un dépôt floconneux, rosé, du plus charmant effet, paraissant avoir la même constitution que celui de l'eau de laitue. Ce dépôt a conservé le même aspect pendant plusieurs semaines, pour se décolorer ensuite; l'eau elle-même est restée constamment incolore.

Il est à noter que, dans les deux cas, ces eaux distillées se trouvaient exposées en pleine lumière, sur les rayons même de l'officine, et que je n'ai jamais observé ce phénomène sur les mêmes hydrolats conservés dans l'obscurité.

Ces exemples semblent prouver que la présence des organismes colorés dans les hydrolats n'est pas aussi exceptionnelle qu'on serait porté à l'admettre.

L'eau de mélilot m'a fourni l'occasion d'observer des Micrococcus incolores.

Un échantillon de cette eau limpide d'abord, ne tarda pas à présenter des flocons opalins, légèrement muqueux, qui gagnèrent bientôt le fond du flacon. Au microscope, les organismes qui constituaient ces flocons se montrèrent sous deux aspects différents. D'une part, on pouvait voir de petits groupes de Micrococcus très rapprochés les uns des autres, formant de véritables familles cellulaires; ce n'était point là une Zooglaea, car on n'observait pas de matière muqueuse apparente; les organismes étaient d'ailleurs isolés. Dans d'autres points, les Micrococcus étaient disposés en ligne droite, alignés en quelque sorte, et libres.

J'ai soumis à la culture une partie de ce dépôt, mais sans aucun résultat. Les organismes étaient donc morts, pour la plupart du moins. Je ferai remarquer d'ailleurs que le dépôt, objet de cette observation, avait été trouvé au fond d'un flacon; or, c'est ainsi que se comportent les organismes de cette espèce,

dès qu'ils ont absorbé la matière organique qu'ils avaient à leur disposition ; ils tombent alors au fond des flacons, et s'y accumulent sous forme de dépôts plus ou moins abondants.

J'ai rencontré, dans un flacon d'eau de tilleul déjà ancienne, un dépôt constitué en grande partie par des Bacillus. L'ayant soumis, en effet, à l'examen microscopique, j'ai constaté qu'il était formé de filaments très-minces et allongés, flexibles, sans articulations, dont les uns, à contours peu nets, présentaient un contenu homogène et quelquefois grisâtre, tandis que les autres, plus nettement limités, renfermaient de petits corps sphériques, représentant évidemment des spores.

J'ai pu observer encore, à différentes reprises, quelques représentants du genre Leptothrix. J'en ai trouvé notamment dans l'hydrolat de menthe, sous forme d'un dépôt mucilagineux plutôt que floconneux. Au microscope, il montrait un amas de filaments très-longs et très-minces, incolores et sans articulations. Les caractères morphologiques de cette production ne sauraient laisser de doute sur sa nature.

Les mêmes eaux distillées peuvent d'ailleurs donner

aile, suivant les circonstances, à des bactéries appartenant à différents groupes. En voici deux exemples fournis par les hydrolats de menthe et de mélilot.

J'ai trouvé dans de l'eau de menthe déjà ancienne un dépôt floconneux, comme visqueux, blanchâtre par places, grisâtre dans d'autres. Au microscope, j'observai des sortes de traînées, formées d'éléments courts, filiformes, légèrement recourbés. Çà et là, les éléments étaient serrés et réunis par une matière visqueuse, hyaline, incolore ; c'était une véritable Zooglœa ; dans d'autres points, ils étaient espacés et non réunis par la matière visqueuse ; ils se présentaient, en un mot, en essaims. Ces caractères généraux doivent faire considérer ces organismes comme appartenant au genre Vibrio.

L'eau de mélilot m'a permis d'étudier des productions voisines des précédentes, mais présentant des caractères particuliers.

Ici encore, j'ai observé les organismes sous la forme de Zooglœa et sous celle d'essaims, mais aussi à l'état libre.

Zooglœa et essaims ne présentaient d'ailleurs rien de particulier. Les bactéries libres offraient, au contraire, certains points intéressants. Elles étaient

relativement très longues, d'aspect granuleux, comme formées d'une série de ponctuations. Elles représentaient des bactéries épuisées, telles qu'elles existent dans certains milieux très-pauvres en principes nutritifs. Il y a là un rapprochement très-intéressant.

Algues — Ainsi que je l'ai dit au début de cette étude, les algues proprement dites sont relativement rares dans les eaux distillées. La plupart de celles qu'on y rencontre appartiennent d'ailleurs aux espèces inférieures; mais il arrive souvent que des algues de genres voisins se développent simultanément dans le même hydrolat; ces petits végétaux ayant entre eux la plus grande ressemblance, il est souvent difficile de les différencier. Voici quelques-uns des résultats que j'ai consignés au cours de mes recherches.

J'ai observé dans différents hydrolats un certain nombre de représentants du genre Protococcus. Dans l'eau de tilleul, par exemple, j'ai constaté la présence du Protococcus pluvialis, soit seul, soit mêlé avec une simple variété, colorée en rouge et connue sous le nom d'Hæmatococcus. Ces petites algues sont de simples cellules,

dont l'endochrôme consiste en un protoplasma incolore, dans lequel sont répandus les granules verts ou rouges.

J'ai trouvé dans l'eau de laitue un autre Protococcus, dont les individus, très-rapprochés les uns des autres, formaient de véritables amas, sans présenter toutefois de matière muqueuse interposée. Dans d'autres hydrolats, celui de tilleul notamment, cette matière muqueuse s'est montrée, au contraire, très-développée. Les cellules, englobées dans cette substance, avaient formé avec elle une sorte de membrane, qui s'était moulée pour ainsi dire sur le fond du flacon, et dans laquelle la coloration verte était d'abord peu apparente. En soumettant à l'examen microscopique une partie de ce dépôt, détaché avec précaution, je constatai que l'apparence membraneuse était due à une matière muqueuse très-abondante, au milieu de laquelle étaient éparses de petites cellules vertes, de forme à peu près sphérique. Ces petites algues avaient donc tous les caractères des Coccochloris, genre voisin des Protococcus.

Je ne ferai que mentionner encore quelques Diatomées, trouvées dans l'hydrolat de roses. Ces

algues sont tellement rares dans les eaux distillées, qu'on doit considérer leur présence comme accidentelle.

Il ne faudrait pas croire d'ailleurs que les différents organismes que j'ai passés en revue jusqu'ici se rencontrent séparément dans les hydrolats. C'est ainsi qu'il peut arriver qu'à côté d'un champignon, on rencontre une bactérie, et même une algue. On ne saurait s'attendre davantage à trouver dans un hydrolat donné un organisme qui lui soit propre, à l'exclusion de tout autre. Il n'existe pas plus un Hygrocrocis de l'eau de rose, par exemple, qu'une Bactérie de l'eau de laitue.

Le développement des différents organismes observés dans les hydrolats me semble lié avant tout à la réaction même du milieu. Il faut remarquer, en effet, que les eaux distillées sont acides pour la plupart, au moment où elles sortent de l'alambic. Comme telles, elles seront favorables au développement des champignons, et impropres à celui des bactéries. Mais il arrive aussi que l'acidité de ces eaux est très-faible, et que si l'on excepte les hydrolats franchement acides, tels que ceux de cannelle,

de laurier cerise, etc., il en est beaucoup dont la réaction acide est si faible qu'elle n'est pas incompatible avec le développement des bactéries. Bien plus, dans beaucoup d'eaux distillées, cette réaction acide change avec le temps et devient alcaline. C'est alors que nous voyons les bactéries s'y développer en grand nombre, et que telle eau qui, au début, donnait asile à des champignons ou à des algues, se remplit de végétations nouvelles. A cet égard, on peut dire d'une façon générale que les eaux distillées odorantes sont les plus propres au développement des champignons et des algues, alors que les eaux distillées inodores conviennent surtout aux bactéries.

La fréquence des végétations des hydrolats, considérée en elle-même, ne peut d'ailleurs nous surprendre, si nous réfléchissons que ces eaux distillées constituent en somme des liquides de culture. Les organismes y trouvent les éléments divers nécessaires à leur nutrition, éléments hydrocarbonés dans les huiles essentielles, éléments azotés dans ces composés de nature albuminoïde qui font partie des matières « dites organiques » des eaux distillées inodores.

Aussi presque tous les hydrolats laissent-ils développer des flocons. Il n'y a guère d'exceptions

que pour l'eau de laurier cerise, ou, comme je l'ai montré, pour l'hydrolat de cannelle. On a voulu à tort y ajouter l'eau distillée d'ulmaire ou de reine des prés. J'ai constaté, à différentes reprises, que cette eau se remplit de végétations.

Quoi qu'il en soit, les caractères fournis par l'aspect, la coloration ou l'abondance des flocons, peuvent êtres mis à profit pour juger de l'état de conservation d'une eau distillée. Lorsque les organismes sont denses, colorés en brun ou en noir, répandus en abondance dans l'hydrolat, on peut en conclure que celui-ci est trop ancien, qu'il a perdu une grande partie de ses propriétés et est, par conséquent, sans valeur.

La réaction du liquide peut encore être prise en considération. Une alcalinité très prononcée est l'indice d'une altération manifeste; mais il est rare qu'on obtienne à cet égard des indications bien tranchées et je n'ai pu tirer de ce mode d'investigation les résultats que j'en espérais.

Les différents modes d'essais qui ont été conseillés jusqu'à ce jour ont eu surtout pour but l'examen des eaux distillées de plantes aromatiques.

Prix Laroye 1891 (1)

6/

Cahier n° 3

C'est qu'en effet ces eaux sont à peu près les seules sur lesquelles on possède des données un peu précises ; les autres, celles de plantes inodores, comme on les appelle sont, au contraire, fort peu connues. Elles sont cependant d'un usage presque aussi fréquent que les hydrolats aromatiques ; aussi y reviendrai-je un peu plus loin.

On a conseillé, pour l'essai des eaux distillées aromatiques, l'usage d'une solution d'iode, dont ces eaux absorberaient une proportion plus ou moins forte, selon leur nature et leur composition (V. Lepage et Patrouillard : Guide pratique, pages 8 et suiv.).

Cette absorption de l'iode n'est qu'un cas particulier d'un phénomène commun à un grand nombre de matières organiques. Des hydrolats déjà anciens, ayant donné asile à des végétations diverses, peuvent par suite se comporter avec ce réactif comme des hydrolats présentant toutes les qualités voulues. L'absorption de l'iode est en outre souvent très longue et l'essai que j'ai fait de cette méthode ne me permet pas de la considérer comme suffisamment précise.

On doit à un pharmacien belge, M. Lalieu, un procédé de titrage des eaux distillées aromatiques,

basé sur l'emploi du permanganate de potasse (Dictionnaire Baudrimont, édition 1882). Ce procédé ingénieux, pour la description duquel je renverrai à l'auteur précité, permettrait de titrer les hydrolats préparés selon le codex comparativement aux ceux du commerce. Il convient de faire observer cependant qu'il ne peut fournir des indications exactes qu'autant que les hydrolats auxquels on l'applique sont presque dépourvus de végétations; celles-ci agissant sur le permanganate comme matières organiques, et par conséquent réductrices, conduiraient à des résultats erronés.

Enfin, plus récemment M. Viron a indiqué, pour l'essai des eaux distillées, un nouveau réactif, auquel il donne le nom de sulfocarbazotique (V. Journ. ph. et chim., Avril et Mai 1891).

Ainsi que je le disais plus haut, l'essai des eaux distillées inodores a été négligé jusqu'à ce jour. Ce fait est la conséquence de l'obscurité qui règne encore sur leur composition véritable. Les huiles essentielles, qui font la base des eaux aromatiques, manquent à peu près complètement dans les eaux inodores; je dis à peu près, car il est certain que quelques-unes contiennent des huiles essentielles,

dépourvues d'odeur, il est vrai, mais qui n'en sont pas moins des produits volatils. L'eau de tilleul en est un exemple, et d'ailleurs bien que les auteurs la rangent parmi les hydrolats inodores, il est plus exact de dire qu'elle forme le passage entre ceux-ci et les hydrolats aromatiques. Mais, à défaut d'huiles essentielles, ces eaux renferment des matières organiques, entraînées à la faveur de la distillation; il existe de ce fait des preuves en quelque sorte classiques, sur lesquelles je n'ai pas à insister. Quelle est la nature de ces matières? C'est ici que l'incertitude commence. Les essais que j'ai entrepris dans cette voie ne me permettent pas de me prononcer encore. Étant donné l'objet de ce mémoire, je dois d'ailleurs m'arrêter de préférence aux procédés qui peuvent être employés pour reconnaître la bonne qualité de ces eaux.

A cet égard, deux points sont à considérer; on peut chercher à savoir, en effet, non seulement si l'hydrolat a été bien préparé, mais encore s'il est dans un état de conservation suffisant.

L'action du permanganate de potasse permettra de répondre à la première question, de constater, par conséquent, si l'eau distillée est suffisamment chargée

de principes médicamenteux ; mais ici, une première difficulté se présente. Il ne faut pas oublier que ces hydrolats inodores se décomposent très-vite, sous l'influence des végétations qui s'y produisent et au développement desquelles ils semblent très favorables. Il en résulte qu'une réduction trop accentuée du permanganate alcalin peut être l'indice d'une altération plus ou moins avancée. Il faut donc, lorsque ce cas se présente, recourir à d'autres moyens de contrôle, sur lesquels je reviendrai plus loin.

Ces eaux sont très-peu chargées de principes médicamenteux (à peine quelques centigrammes par litre, d'après mes essais). Il convient donc d'employer pour leur examen une solution de permanganate de potasse très-étendue. La solution dont M. Lalieu a donné la formule pour les eaux distillées aromatiques ne saurait donc convenir dans le cas présent ; c'est le principe seul de la méthode qu'il s'agit d'appliquer.

La solution de caméléon ordinairement employée pour l'essai des eaux contenant des matières organiques se prête très-bien, par le fait même de son faible état de concentration, à l'examen des hy-

drolats inodores. J'ai eu recours aux chiffres indiqués par Fresenius (Edit. 1881).

La première chose qui frappe lorsqu'on veut appliquer ce procédé, c'est la diversité des conditions dans lesquelles se sont placés les auteurs qui l'ont mis en usage. Tandis que les uns ajoutent le caméléon à l'eau chaude non acidifiée, les autres le font réagir sur l'eau chaude acidifiée; certains le versent dans l'eau d'abord alcaline, et seulement acide à la fin; quelques-uns enfin ne produisent l'oxydation que dans l'eau rendue acide. Il en résulte que les données fournies par ces différentes méthodes ne sont pas comparables. Le fait a d'ailleurs été signalé déjà (voir notamment Journ. de pharm. et de chim. Février 1879, pages 193 et 194). Il importe donc d'adopter un mode d'essai absolument uniforme; or, puisqu'il est établi que l'action est plus énergique dans des liqueurs alcalines que dans des solutions acides, et que l'oxydation se produit plus vite à chaud qu'à la température ordinaire, il y a intérêt à opérer en présence d'une petite quantité d'alcali et à l'ébullition. Étant donné que les hydrolats inodores sont très-peu chargés de matières organiques, on doit s'appliquer à augmenter autant que possible la sensibilité du procédé.

Mode opératoire — On dissous dans un litre d'eau distillée 0,63 d'acide oxalique cristallisé et pur. Ce poids d'acide oxalique réduit exactement 0,3163 de permanganate de potasse. Cette solution va donc servir à titrer le caméléon, préalablement dissous d'après la formule suivante :

On fait dissoudre 0,32 de permanganate de potasse dans un litre d'eau distillée. Pour connaître le titre exact de cette solution, on chauffe à 100° 20 cc de la solution oxalique ci-dessus, puis on y verse le caméléon jusqu'à coloration rouge persistante. On étend alors d'un peu distillée, s'il est nécessaire, la solution de permanganate, de telle sorte que 20 cc de cette solution correspondent exactement aux 20 cc de liqueur oxalique".

Les deux solutions doivent être conservées à l'abri de la lumière.

On procède ensuite de la façon suivante : On verse dans un ballon 100 cc de l'eau à essayer, puis 1 cc de lessive de soude et 15 cc de la solution de caméléon ; on fait bouillir pendant 5 minutes. On laisse le tout en repos pendant quelques instants, puis on ajoute au mélange 10 cc de la solution oxalique. Dès que le liquide est devenu incolore,

on y fait couler goutte à goutte le permanganate de potasse, jusqu'à coloration rose pâle. La quantité de permanganate employée dans ce dernier cas correspond à celle qui a décomposé la matière organique de 100 cc d'eau distillée.

Les hydrolats inodores ne décolorent guère plus de 6 à 8 cc de permanganate, d'une façon générale. Il faut d'ailleurs prendre la précaution d'opérer sur des eaux distillées parfaitement filtrées, pour les débarrasser des organismes en suspension.

Lorsque la quantité de permanganate réduite est sensiblement supérieure aux chiffres que je viens d'indiquer, on peut supposer que l'hydrolat est trop ancien et qu'il a donné asile à des végétations abondantes, qui y ont laissé des principes organiques solubles. Un tel hydrolat est en somme une eau altérée.

J'ai cherché si la réaction sur le tournesol pouvait être employée comme moyen de contrôle, mais j'ai dû reconnaître que ce procédé était trompeur. Beaucoup d'hydrolats déjà altérés conservent, en effet, une légère réaction acide, ou, tout au plus, neutre; la réaction franchement alcaline ne s'observe guère que dans les eaux distillées

presque décomposées. J'en dirai autant de l'ammoniaque libre, dont on n'observe que très-rarement la présence.

J'ai encore étudié l'action du réactif de Nessler sur les eaux distillées en voie d'altération. Ce réactif ne m'a pas fourni d'indications suffisamment précises. Avec les eaux qui ont tendance à devenir ammoniacales (eaux de laitue, de tilleul, etc.), il fournit, il est vrai, des réactions très-nettes; mais il agit aussi d'une façon manifeste sur certains hydrolats dans lesquels je n'ai pu constater la présence de sels ammoniacaux. Il en résulte que le procédé colorimétrique, quelquefois employé pour l'essai des eaux et que j'ai tenté d'appliquer moi-même à ce cas spécial, ne m'a pas donné les résultats que j'en attendais. Quoi qu'il en soit, lorsqu'une eau distillée donne, sous l'influence de ce réactif, une coloration jaune brunâtre très-nette, et à plus forte raison, un précipité, on doit la considérer comme suspecte.

A cet égard, la dissolution alcaline d'oxyde d'argent, dont l'emploi a été conseillé par Fleck (V. Fresenius, Ed. 1875), me paraît susceptible de rendre quelques services. J'ai constaté du moins que les hy-

drolats inodores, dans lesquels se sont produites des végétations abondantes, réduisent cette liqueur d'une façon constante, phénomène dû sans doute aux matières protéiques que ces organismes y ont abandonnées.

Voici comment il convient d'opérer : On verse dans un ballon 50cc d'hydrolat, on y ajoute 10cc de solution d'oxyde d'argent ; puis on fait bouillir pendant quelques minutes ; on obtient ainsi un précipité d'abord grisâtre, qui finit par devenir noir.

Ces différents points étant établis, on peut se demander encore s'il existe un moyen de prévenir les dépôts des eaux distillés considérées en général, et par suite, de prévenir leur altération.

Je dirai de suite que les températures extrêmes sont incapables de s'opposer à la formation de ces dépôts. J'ai soumis à l'ébullition des eaux distillés filtrées (eaux de roses, de menthe, de laitue, etc.) ; je les ai recueillies ensuite dans des flacons, rincés eux-mêmes à l'eau bouillante et immédiatement bouchés ; or, au bout d'un certain temps, ces eaux contenaient des flocons, moins abondants peut-être que dans les conditions ordinaires, mais néanmoins très-apparents.

L'action du froid (une température de plusieurs degrés au-dessous de 0) s'est montrée tout aussi inefficace.

Les filtrations à travers plusieurs filtres superposés (10, 12, 14), ne m'ont pas fourni de meilleurs résultats. J'ai lu depuis que Cohn a essayé en vain le même procédé pour arrêter certains germes de bactéries.

Pour bien comprendre l'inefficacité de ces divers moyens, il faut tenir compte de la diversité des organismes qui se développent dans les eaux distillées ; on peut prévoir, en effet, que tel procédé qui réussira contre les uns, sera sans effet sur les autres. Je viens de rappeler le cas des filtrations à travers plusieurs filtres et de montrer leur peu d'efficacité ; de même, les températures extrêmes, qui détruiront certaines algues, par exemple, respecteront certains champignons, ou bien tueront ces derniers et laisseront vivre les bactéries.

Un mode de conservation, ou plutôt de préservation des hydrolats reste donc à trouver. Je ne pense pas qu'on puisse considérer comme tel celui qui consiste à les recueillir dans des vases ou

verre coloré, surtout lorsque la teinte choisie est le bleu; j'ai constaté maintes fois que les eaux distillées conservées ainsi se remplissaient de flocons tout aussi vite que les autres. Tout au plus, l'usage du verre rouge, et surtout noir, pourrait-il avoir son utilité dans certaines conditions déterminées, le verre rouge, par exemple, pour préserver les essences de l'oxydation, le verre noir pour prévenir le développement des organismes colorés qui, ainsi que je l'ai dit, se produisent sous l'influence de la lumière.

On devra en outre tenir les hydrolats dans un lieu frais, puisque l'élévation de la température favorise toujours les différentes altérations auxquelles elles sont sujettes.

Appendice.

Eau distillée simple et solutions.

Il m'a paru rationnel de traiter cette question comme appendice à la précédente, et de ne pas séparer deux sujets qui ont entre eux de nombreux rapports.

Eau distillée simple — Cette eau distillée peut contenir elle-même des végétations plus ou moins abondantes, bien que le fait ait été mis en doute par certains observateurs.

J'ai constaté pour ma part que l'eau distillée des officines n'échappe presque jamais à l'envahissement des organismes microscopiques; aussi toute solution obtenue avec cette eau doit-elle être soigneusement filtrée, alors même que le sel employé est lui-même parfaitement pur; sans cette précaution, on s'expose à délivrer au public des solutions au sein desquelles flottent de légers flocons qui prennent en quelques jours, si le milieu leur est favorable, un développement considérable.

Les organismes qui se produisent dans l'eau distillée se ressentent nécessairement de sa nature; c'est un liquide éminemment pauvre, et par suite, ces organismes sont grêles et amincis; ils sont presque toujours constitués par des mycéliums allongés et incolores de Champignons inférieurs (Penicillium, Mucor, etc.), ou peut-être par les Hygrocrocis qui dérivent de ceux-ci. Avec le temps, ils peuvent se teinter légèrement, mais ils ne sont jamais comparables à ce point de vue à

celle des hydrolats.

La présence de ces végétations présente en somme une certaine importance. Une eau distillée qui en contient une quantité suffisante pour devenir manifestement trouble quand on l'agite, doit être rejetée. Ces végétations gagnant presque toujours le fond du flacon, il est très facile de les mettre en évidence par une agitation ménagée; l'examen microscopique permettra ensuite de reconnaître leur nature.

Solutions — On a pris l'habitude, dans beaucoup d'officines, de préparer d'avance certaines solutions concentrées; outre que cette méthode n'est pas irréprochable, elle a l'inconvénient de donner des solutions qui, au bout d'un certain temps de préparation, se remplissent de végétations. Il y a donc là un point qui mérite attention. Voici quelques exemples.

Solution de Bromure de potassium au $\frac{1}{20}$ — Après une quinzaine de jours de préparation, cette solution présentait des flocons légers, petits, blancs, opalins. Au microscope, il fallait recourir à un fort grossissement pour distinguer les

éléments constitutifs de ces flocons. On pourrait voir alors un véritable réseau de filaments entrelacés en tous sens, à contours très peu accentués, quoique très nets, à contenu brillant, celui-ci constitué par des corpuscules ou vacuoles de protoplasma, de forme arrondie et souvent très rapprochés.

Ces organismes rentrent, comme on le voit, dans la catégorie de ceux dont j'ai parlé à propos des hydrolats. Ils ne sont pas spéciaux d'ailleurs à la solution de Bromure de potassium, et j'en ai observé de semblables dans grand nombre de solutés médicamenteux (solutions de chlorate de potasse, d'acide borique, d'acide phénique même, etc., etc.).

Solutions d'alcaloïdes et de leurs sels —
Celles-ci me paraissent mériter une mention spéciale.

J'ai publié dans le Répertoire de pharmacie d'Octobre 1884, une note sur les solutions d'alcaloïdes, dans laquelle je m'exprimais ainsi: « J'ai déjà fait connaître quelques faits généraux relatifs à la nature des dépôts qui se forment dans ces solutions (Répert. pharm., X[bre] 1883);

La note que je publie aujourd'hui s'applique à un autre point de vue ; elle vise, en effet, la question de savoir si le développement de ces dépôts peut détruire ou modifier les alcaloïdes en solution.

Pour étudier ce point, j'ai préparé différentes solutions de sels d'alcaloïdes, soit dans l'eau distillée simple, soit dans divers hydrolats, puis je les ai abandonnées au repos pendant un certain temps. Les résultats qui faisaient l'objet de ladite note s'appliquaient à des solutions de sulfate d'atropine et de chlorhydrate de morphine dans l'eau de rose, solutions faites au trois-centième. J'avais choisi à dessein l'eau de rose, dans laquelle le développement des flocons est très plus rapide que dans l'eau distillée simple. Au bout de 2 mois, les solutions ainsi préparées contenaient de nombreux flocons.

Après les avoir filtrées avec soin, j'en soumis un volume donné (10 cc) à l'évaporation dans le vide, puis je pesai le résidu ; c'était le moyen le plus simple de retrouver la quantité d'alcaloïde existant encore au sein de la solution. Or, voici les chiffres que j'obtins :

Solution de sulfate d'atropine — alcaloïde trouvé : 0,03,3.
" de chlorhydrate morphine — Id. : 0,02,2.

Ces chiffres ne s'éloignent pas beaucoup, on le voit, des poids primitifs de sulfate d'atropine et de chlorhydrate de morphine, bien que la perte soit plus sensible pour ce dernier. Je dois ajouter d'ailleurs que les alcaloïdes obtenus de cette façon avaient conservé toutes leurs propriétés caractéristiques.

On doit conclure de ces faits que les flocons qui se développent dans les solutions d'alcaloïdes ne peuvent exercer une influence marquée sur leurs effets thérapeutiques. On ne doit pas moins en éviter la formation, puisque leur présence seule constitue un inconvénient au point de vue des applications médicales (1).

Solutions de citrate de magnésie — Ces solutions se troublent souvent, comme l'on sait, peu de temps après leur préparation. On a attribué ce phénomène tantôt à la formation de citrate de magnésie amorphe, tantôt à la gélification partielle du citrate de magnésie. Sans contester la valeur de ces opinions, je dois dire que plusieurs observations m'ont appris que certains flocons ou dépôts de ces solutions magnésiennes sont constitués en partie par des éléments végétaux très nets,

(1) Les solutions de chlorhydrate de Cocaïne laissent aussi développer des organismes, que j'étudie actuellement (Juin 1891).

de véritables moisissures, soit normales, soit modifiées par ce milieu spécial (v. Répert. de pharm. Avril 1881).

La plupart de ces végétations revêtent un aspect vigneux, dû sans doute à la nature du milieu. Leur examen m'a permis de constater un fait intéressant : il m'a été donné, en effet, d'observer dans certaines de ces solutions magnésiennes, dites limonades purgatives, des Penicillium bien caractérisés au milieu de filaments allongés, plus ou moins déformés, entrelacés de mille façons différentes; ces filaments n'étaient autres que la forme hygrocrocis — ou aquicole — des Penicillium eux-mêmes; on pouvait donc suivre ainsi, avec beaucoup de facilité, le passage du type normal à ces formes bizarres sous lesquelles le champignon devient méconnaissable et dont l'étude des eaux distillées nous a fourni de si nombreux exemples.

On doit conclure de cette observation qu'il faut soumettre à un examen attentif les solutions de citrate de magnésie, et en particulier les limonades purgatives qui, dans bon nombre de pharmacies, sont préparées longtemps à l'avance; on devra, en effet, les examiner non-seulement au point de vue de la transformation du sel magnésien, mais encore du

tenant compte des faits que je viens de résumer.

Solution arsenicale de Boudin. — Il y a quelques années, je fus appelé à donner mon avis sur un dépôt qui avait pris naissance dans un flacon contenant de la liqueur arsenicale de Boudin (V. Journ. Pharm. et Chim., Mai 1882).

L'aspect de ce dépôt avait quelque chose de floconneux; il était coloré en jaune brun foncé. Soumis à l'examen microscopique, il me montra une foule d'organismes en forme de navette ou de nacelle, animés de mouvements très intéressants à étudier. Ces organismes semblaient, en effet, glisser, ou mieux nager sur le porte-objet, tantôt en avançant, tantôt en reculant. Ils renfermaient un protoplasma coloré en brun qui, sous l'influence de l'alcool ou des acides, passait au vert, comme le fait, dans les mêmes circonstances, le protoplasma des algues Diatomées (où la matière verte est masquée, comme l'on sait, par la diatomine, de couleur jaunâtre).

Soumis à l'action d'une température élevée, soit directement, soit après addition d'une gouttelette d'acide azotique, ces petits corps ont laissé un squelette solide, à stries très fines, une véritable

carapace siliceuse.

Ces organismes sont donc des Algues appartenant au groupe des Diatomées, et vraisemblablement à la tribu des naviculées.

Le résultat de cette observation m'avait tellement surpris que je dus recueillir depuis quelques renseignements sur les conditions qui avaient présidé à la préparation de cette solution. J'appris ainsi que l'eau distillée faisant défaut au moment où l'on avait préparé le médicament, on s'était vu forcé de recourir à l'eau d'un réservoir qui recevait l'eau de la Marne. Cette eau avait donc servi de véhicule aux Diatomées observées. Il n'en est pas moins remarquable de voir une algue vivre ainsi dans un milieu réputé mortel pour beaucoup de végétaux.

Sirops.

—— · ——

Les sirops peuvent être examinés au double point de vue de leur composition générale et de la qualité du sucre qui en fait la base. Ce dernier peut donner

lieu, en effet, à des remarques intéressantes, sur lesquelles j'ai eu l'occasion d'appeler l'attention, en 1887, à propos du sirop d'éther (V. Répert. de pharm., 1887).

J'avais observé à différentes reprises que ce sirop laissait déposer une matière bleue, qui devenait très-abondante dans les flacons abandonnés au repos pendant longtemps. En étudiant le phénomène, je fus amené à supposer que la matière ainsi séparée provenait de sucre ayant subi le traitement particulier désigné sous le nom d'azurage. Il arrive fréquemment, en effet, que certains raffineurs ajoutent aux sucres du bleu d'indigo ou d'outremer, pour détruire la teinte jaune que le raffinage ne peut faire disparaître entièrement. L'examen chimique de cette matière me permit de constater qu'elle était constituée par de l'outremer.

La faible densité du sirop d'éther qui, en raison de sa composition, est presque fluide, peut expliquer comment cet outremer s'y était déposé aussi facilement. Il est à remarquer, en effet, que ce dépôt d'outremer ne se produit que très-lentement dans les autres sirops médicamenteux préparés avec des sucres azurés, et qu'il peut par suite passer inaperçu.

Prix Laroze 1891 (1)

61

Cahier n° 4.

Mais il faut retenir qu'il peut toujours s'y former sous l'influence du temps et d'un repos prolongé. J'en ai constaté l'existence dans les sirops les plus différents au point de vue de leur composition.

La présence de cet outremer permet de caractériser les sirops obtenus avec des sucres de qualité inférieure, puisque c'est à ceux-ci que s'applique l'opération de l'azurage. On peut d'ailleurs le déceler, alors même qu'il ne s'est pas encore séparé à l'état de dépôt; à cet effet, il suffit de traiter le sirop suspect par quelques gouttes d'un acide minéral, sous l'influence duquel l'outremer artificiel donne naissance à un dégagement d'hydrogène sulfuré. On fait l'expérience dans un tube de verre que l'on chauffe légèrement et dans l'intérieur duquel on suspend un papier imprégné d'acétate de plomb; celui-ci noircit au bout de quelques instants.

Je dois rappeler à ce sujet que les inconvénients de l'outremer ont été déjà signalés à propos des sirops contenant des substances acides, la réaction que j'indique plus haut se produisant précisément dans ce cas. Or, la plupart des pharmacologistes semblent admettre que la filtration

des sirops à travers un filtre de papier suffit pour en séparer l'outremer, de telle sorte qu'en se conformant à la lettre aux prescriptions du Codex, on éviterait l'inconvénient sur lequel j'insiste en ce moment.

Mes observations m'ont conduit à considérer cette opinion comme beaucoup trop absolue. S'il est vrai que la filtration au papier amène la séparation d'une forte proportion d'outremer, il n'est pas exact de dire qu'elle en dépouille complètement les sirops. C'est ainsi que le sirop de fleurs d'oranger, préparé conformément aux prescriptions du Codex, laisse déposer, au bout d'un certain temps, cette même matière colorante bleue que j'ai signalée dans le sirop d'éther; c'est ainsi également que celui-ci retient une certaine quantité d'outremer, lors même qu'il a été filtré avec tout le soin désirable.

La conclusion à tirer de ces faits est qu'on devrait renoncer à employer de tels sucres pour les usages pharmaceutiques, tout sirop préparé dans ces conditions constituant un produit défectueux. Un médicament doit être, en effet, irréprochable.

Je me propose de m'occuper maintenant

de quelques sirops médicamenteux plus particulièrement intéressants.

Sirop antiscorbutique — Il est peu de sirops qui aient autant que celui-ci stimulé l'esprit inventif des pharmaciens peu partisans du Codex. Il me suffira de rappeler à cet égard les nombreuses formules d'extraits fluides qui ont été successivement proposées, formules qui ne donnent jamais, quoi qu'en aient dit leurs auteurs, un sirop comparable à celui de la Pharmacopée légale.

Il en est de l'extrait fluide antiscorbutique comme des autres; quel que soit le mode opératoire adopté, il faut toujours concentrer les liqueurs, les évaporer par conséquent, et par suite les exposer à l'action de l'oxygène à une température élevée. Tout au plus, une semblable méthode serait-elle acceptable lorsqu'elle est pratiquée dans les appareils perfectionnés employés dans quelques fabriques de produits pharmaceutiques; mais employée dans les conditions ordinaires, elle est inacceptable. Je n'ai pas à insister autrement sur les altérations qui résultent de l'action de l'air et de la chaleur; les preuves abondent sur ce point; pour n'en citer qu'une, considérons les matières tanniques; lorsqu'on soumet

leurs solutions à une évaporation ménagée, on les voit bientôt brunir; or, à ce moment, le tannin a disparu: il est remplacé par de l'acide gallique. Malheureusement, les modifications subies par les principes organiques ne sont pas toujours aussi faciles à reconnaître. C'est le cas qui se présente pour le sirop antiscorbutique, et on serait presque tenté de dire que l'expérimentation physiologique, l'effet thérapeutique, si l'on veut, constitue pour celui-ci le meilleur critérium. Soumettez deux enfants du même âge, doués d'une constitution aussi semblable que possible, à l'action du sirop antiscorbutique du Codex, d'une part, à celle du sirop à extrait fluide, de l'autre, et vous constaterez une différence absolument marquée dans l'action thérapeutique, différence qui sera toujours en faveur du premier.

Au point de vue des caractères généraux, ce sont la couleur et la saveur qui prennent le plus d'importance. Le sirop antiscorbutique du Codex offre, par réflexion, une teinte verdâtre très accentuée et absolument constante, alors que le sirop à base d'extrait fluide paraît simplement rougeâtre; ce caractère peut à lui seul

fournir une indication certaine. La saveur du premier est également bien plus pénétrante que celle du sirop obtenu avec les extraits fluides; le bon sirop antiscorbutique exerce, en effet, sur le palais, une action mordicante très-intense et qui devient très-caractéristique quand on a pu la comparer à celle qu'exerce un sirop mal préparé.

Quelques auteurs ayant cru constater que le sirop antiscorbutique obtenu avec les extraits fluides absorbait moins d'iode que celui du Codex, j'ai cherché à vérifier le fait, avec l'espoir d'y trouver un moyen de distinguer ces deux sirops l'un de l'autre. J'ai reconnu ainsi que ce phénomène ne pouvait être utilisé à ce point de vue, et qu'on avait mal interprété au moins les réactions observées.

D'une façon générale, il n'est donc pas exact de dire que le sirop à base d'extrait fluide absorbe moins d'iode que celui du Codex; j'ai eu à ma disposition certains sirops préparés avec des extraits fluides très-riches en matière fixes qui absorbaient tout autant d'iode que le sirop obtenu par

distillation. Ce caractère n'est donc pas général; il n'est fidèle probablement que pour certains sirops antiscorbutiques à bas marché, préparés dans le commerce de la droguerie, mais qu'on ne rencontre qu'exceptionnellement.

L'action de l'iode sur le sirop antiscorbutique à base d'extrait fluide mérite d'être examinée à un autre point de vue. Un tel sirop auquel on ajoute de l'iode dans les proportions indiquées par le Codex ne présente tout d'abord, le plus souvent du moins, rien de particulier; l'iode s'y trouve dissimulé dans le même temps, à peu de chose près, que lorsqu'il s'agit du sirop antiscorbutique du Codex. Mais, lorsqu'on abandonne ce sirop ioté à lui-même, pendant quelques jours, il s'y produit souvent un dépôt d'aspect mucilagineux moins coloré que le reste du sirop qui, du reste, a pris une teinte toute différente de celle qu'affecte le sirop ioté normal.

Quelle est la nature de ce dépôt? Voilà ce que je ne saurais dire encore, n'ayant pu jusqu'à présent l'étudier suffisamment. Je ne désespère pas d'y

trouver un caractère propre à faire distinguer le sirop du Codex du sirop à extrait fluide. Quoi qu'il en soit, l'existence de ce dépôt devra toujours être prise en considération; ainsi que je l'ai dit précédemment, cette réaction n'étant pas immédiate, l'examen devra porter sur le sirop iodé préparé depuis un certain temps. La présence de ce dépôt trahira la substitution présumée, le sirop du Codex ne présentant jamais ce phénomène.

L'action de l'iode sur le sirop antiscorbutique peut conduire à une constatation d'un autre ordre. J'ai eu l'occasion d'examiner, il y a peu de temps encore, un sirop antiscorbutique qui, préparé par distillation, n'en présentait pas moins le caractère singulier que je vais décrire. Ce sirop, additionné d'iode, dans les proportions voulues pour le convertir en sirop antiscorbutique iodé, prenait immédiatement une coloration rouge violacée, rappelant celle de l'iodure d'amidon, ou plutôt de dextrine. Le produit violet ainsi obtenu conservait à froid, ce caractère pendant très longtemps. Chauffé, il commençait à perdre, vers 80°, sa teinte violacée, et finissait par se décolorer presque entièrement au voisinage de l'ébullition.

Sachant d'une façon certaine que ce sirop avait été obtenu par distillation, je ne pouvais admettre qu'il contînt une proportion de matière amylacée assez forte pour produire cette coloration avec l'iode. Toutefois, les plantes antiscorbutiques, la racine de raifort en particulier pouvant laisser dans le sirop une certaine quantité de cette matière colorable par l'iode, il y avait lieu de tenir compte de ce fait. En conséquence, je fis demander à un confrère de province qui prépare en grand le sirop antiscorbutique, des renseignements précis sur le point qui m'intéressait. J'acquis ainsi la certitude que le sirop antiscorbutique préparé par distillation ne prend jamais, sous l'influence de l'iode la teinte violacée que j'avais observée; dans ces conditions, il prend simplement une teinte rougeâtre plus ou moins intense, que les pharmaciens connaissent d'ailleurs très-bien.

Il fallait donc trouver une autre explication de ce phénomène. Or, en soumettant ce sirop aux réactifs du glucose, j'obtins la preuve que ce corps était la cause de cette coloration anormale.

Ainsi, voilà un sirop antiscorbutique préparé par distillation, conformément au Codex, présentant

par suite les principaux caractères d'une préparation pharmaceutique normale, et qui cependant ne constitue qu'un produit falsifié.

Sirop antiscorbutique iodé — J'ai dit précédemment que certains auteurs étaient portés à admettre que le sirop antiscorbutique obtenu avec les extraits fluides absorbe moins d'iode que celui du Codex. Pendant longtemps, en effet, on a considéré comme spéciale au sirop antiscorbutique officinal cette propriété de dissimuler l'iode. M'étant occupé à différentes reprises de cette question, je crois utile de résumer ici les résultats de mes observations (résultats qui ont paru en partie dans le Répert. de pharm. 1884, et dans le Journ. de pharm. et chim. de Mars 1884).

Il était presque inadmissible, étant donné son mode de préparation, que ce sirop pût contenir une quantité de matières tanniques suffisante pour dissimuler l'iode. Néanmoins, comme de très-petites quantités de tannin peuvent produire cette action, et pour écarter d'ailleurs toute chance d'erreur, j'ai traité par la gélatine 100 cc de sirop antiscorbutique. Après avoir laissé le tout en contact pendant 24 h., j'ai filtré et ajouté

au sirop 0,12 d'iode, ce qui correspond à 1,20 par litre. Puis, afin d'avoir un terme de comparaison, j'ai ajouté à 100cc du même sirop non traité par la gélatine, la même proportion d'iode. J'ai abandonné ces deux échantillons au repos pendant 6 jours, puis je les ai soumis aux réactifs ordinaires de l'iode (sulfure de carbone et eau amidonnée). J'ai pu constater ainsi que ce métalloïde était également dissimulé dans l'un et l'autre échantillon.

La propriété d'absorber l'iode était-elle donc spéciale aux essences sulfurées des Crucifères ? Pour vérifier cette hypothèse, et n'ayant pas de procédé pratique pour dépouiller le sirop antiscorbutique de ces essences, j'ai choisi un sirop présentant quelque analogie avec le sirop en expérience par la quantité de principes médicamenteux dont il est chargé, mais exempt d'essences sulfurées : c'est le sirop de chicorée composé.

Les principes tanniques pouvant jouer ici un certain rôle, j'ai traité le sirop de chicorée par la gélatine, comme je l'avais fait

pour le sirop antiscorbutique, puis j'y ai ajouté la même proportion d'iode, en ayant soin de préparer immédiatement un sirop de comparaison, c'est-à-dire non traité par la gélatine et additionné d'iode. Or, après six jours de repos, celui-ci était dissimulé dans les deux échantillons.

En présence de ces résultats, il m'a paru plus rationnel d'admettre que l'absorption de l'iode était due à l'ensemble des matières dites „extractives„; la grande quantité de substances organiques ou autres qui existent dans le sirop antiscorbutique peuvent expliquer suffisamment l'absorption de l'iode. Si cette hypothèse est fondée, cette propriété ne doit pas être spéciale au sirop antiscorbutique; d'autres sirops médicamenteux, très chargés de principes médicamenteux divers, doivent présenter, en effet, le même phénomène; le sirop de chicorée composé, choisi à dessein, en est déjà un exemple; mais, pour compléter la démonstration, j'ai encore expérimenté avec le sirop sudorifique, très chargé, lui aussi, de principes organiques et médicamenteux. Ce sirop a dissimulé sans peine la même quantité d'iode que les deux

premiers.

Des expériences qui précèdent, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le sirop antiscorbutique ne doit la propriété de dissimuler l'iode ni à des matières tanniques, ni aux essences sulfurées seules ; mais ce phénomène est la conséquence de la grande quantité de matières organiques et médicamenteuses qu'il contient.

2° Cette propriété n'est pas spéciale aux substances qui le constituent.

3° Les sirops chargés de matières organiques diverses peuvent posséder cette propriété au même degré que lui.

On doit toujours s'assurer d'ailleurs que le sirop antiscorbutique iodé contient l'iode à l'état de combinaison, ou dissimulé, comme on dit. Pour cela, il suffit d'agiter une petite quantité de sirop avec du sulfure de carbone, dans un tube de verre ; lorsque les liquides se sont séparés, le sulfure de carbone doit rester incolore.

Si l'on voulait y mettre en évidence la présence de l'iode, on en traiterait 20 gr. environ

par quelques centimètres cubes d'eau chlorée, puis on agiterait fortement ; en traitant ensuite le mélange par le sulfure de carbone, on verrait celui-ci se déposer avec une coloration rose.

Sirop d'écorces d'oranges amères — Ce sirop est souvent préparé à l'aide des extraits fluides, qui procurent au pharmacien une économie de temps et d'argent. On avait indiqué autrefois l'action de l'acide chlorhydrique comme capable d'établir une distinction entre le sirop à extrait fluide et celui du Codex ; sous l'influence de cet acide, disait-on, le sirop du Codex se prend en gelée au bout de quelques instants, tandis que l'autre n'éprouve rien de semblable.

Pour expliquer cette gélification, les praticiens qui l'ont observée ~~admettent qu'elle~~ se produit aux dépens de composés pectiques ou mucilagineux contenus dans le sirop. Quoi qu'il en soit, cette réaction, qui était fidèle lorsqu'on opérait sur le sirop préparé d'après l'ancien Codex, a perdu de sa valeur depuis que le nouveau formulaire légal a prescrit, pour la préparation du sirop d'écorces d'oranges, l'emploi de l'eau à 80° seulement. Il a été fait sur ce point des observations

intéressantes, au sujet desquelles j'ai entrepris moi-même quelques recherches.

C'est ainsi que les Archives de pharmacie du 5 9bre 1887 ont publié un travail de M. Leprince sur l'action de certains sels acides (biphosphate de chaux, etc.) sur le sirop d'écorces d'oranges, action qui se traduirait par la gélification de ce sirop. Suivant M. Marsault, de Blois (v. notamment Répert. pharm., 10 Janvier 1889), ce phénomène ne se produirait pas, si l'on emploie, pour l'infusion des écorces d'oranges, de l'eau à 80°, conformément aux indications très-précises du Codex, et si on limite l'opération à 6 heures. Emploie-t-on, au contraire, de l'eau bouillante, comme le voulait le précédent Codex, l'infusé contient déjà un peu plus de cette substance mucilagineuse, cause du phénomène. Enfin, soit avec l'eau à 80°, soit avec l'eau bouillante, si l'on prolonge l'opération au-delà de 6 heures, l'infusé devient de plus en plus mucilagineux, et, au bout de 12 h. de contact, il a pris une telle consistance qu'il est parfois difficile de le passer à travers une étamine de laine.

Un autre observateur, M. Leprince (v. Répert. pharm. 10 Janvier 1889) a trouvé de son côté que le

phénomène de gélification est surtout fonction de la température de l'eau employée. Il s'en est assuré en préparant des sirops avec de l'eau portée à 70, 75, 80, 85, 90, 95 et 100 degrés en faisant varier l'infusion de 6, 8, 10, 12 à 24 h. Il a constaté qu'avec l'eau portée à 70 et à 75 degrés, même avec une infusion de 24 h., la réaction était nulle, tandis qu'avec l'eau à 90°, la gélification est immédiate, aussi bien après 6 h. qu'après 24 h. d'infusion.

J'ai fait sur ce point plusieurs expériences dont les résultats ne concordent pas avec les précédents.

D'après ce que j'ai observé, il n'est pas exact de dire que l'eau à 70 ou 75° ne développe pas le principe mucilagineux, surtout après 24 h. de contact. J'ai toujours constaté, au contraire, qu'avec l'eau ayant une température très voisine de celle-ci, et surtout sous l'influence du temps, cette matière visqueuse se produit d'une façon constante. Après 6 h. de contact, elle n'est pas assez abondante pour empêcher la filtration du liquide. Mais prolonge-t-on l'infusion 12, 15 et à plus forte raison 24 h., la filtration devient impossible, aussi bien lorsqu'on a employé l'eau à 70° que lorsqu'on a fait usage de celle à 80°.

J'ai vérifié ce fait nombre de fois, et je le considère comme la meilleure preuve de l'influence prépondérante du temps sur la production de la matière mucilagineuse.

Si donc la température de 80° prescrite par le Codex est importante à observer, la durée de l'infusion, limitée à 2 heures, l'est encore plus, selon moi ; les essais que j'ai maintes fois répétés me semblent absolument concluants à cet égard.

Evidemment, cette différence dans les résultats ne pouvait tenir qu'à quelque détail de préparation. L'explication s'en trouve dans ce fait que M. Leprince a fait usage, au cours de ses expériences, d'écorces d'oranges rigoureusement zestées. Or, la matière mucilagineuse étant surtout abondante dans le parenchyme blanchâtre adhérent à l'épicarpe jaunâtre, appelé écorce d'orange, on conçoit que cette matière mucilagineuse puisse être plus ou moins abondante elle-même dans l'infusé, selon que le parenchyme a été plus ou moins bien enlevé. Mais il arrive le plus souvent que les écorces d'oranges du commerce retiennent une couche

parenchymateuse d'une épaisseur variable ; il en résulte que selon qu'on agira sur des écorces de telle ou telle provenance, on obtiendra des infusés plus ou moins chargés de matières mucilagineuses. Cependant, on peut dire d'une façon générale que les écorces d'oranges, telles qu'on les trouve dans la droguerie, donneront toujours des liquides mucilagineux, si l'on prolonge l'infusion de quelques heures au-delà du temps prescrit par le Codex.

Il résulte de ces différentes observations que la réaction des acides en général ne peut plus être utilisée pour distinguer le sirop officinal du sirop à extrait fluide. Tout au plus, permettrait-elle de caractériser celui qui aurait été préparé à la suite d'une infusion trop prolongée.

Le sirop d'écorces d'oranges du Codex est doué d'ailleurs d'une couleur jaune ambrée, bien moins foncée que celle du sirop à extrait fluide ; celui-ci présente une ~~teinte~~ brunâtre, qui est la conséquence de l'évaporation à laquelle ont été soumis les principes de l'écorce d'oranges.

Sirop d'Iodure de fer — L'altérabilité de ce sirop a préoccupé à juste titre les praticiens. Je n'entrerai pas ici dans le détail des recherches

auxquelles cette altérabilité a donné lieu, et me bornerai à mentionner les faits qui ont servi de point de départ aux essais que j'ai tentés moi-même.

Certains auteurs ont attribué l'altération que subit ce sirop à l'alcalinité de l'eau employée, eau dont le carbonate de chaux réagirait sur le sel ferreux, ou bien à ce que le sirop qui entre dans la préparation a été clarifié au blanc d'œuf, celui-ci agissant de même par son alcalinité.

J'ai cherché à vérifier directement cette hypothèse en traitant le sirop d'iodure de fer par un carbonate alcalin, employé en quantité voulue pour lui communiquer simplement une réaction très légèrement alcaline, en rapport par conséquent avec celle que pourrait produire l'une des causes précédentes. Je n'ai constaté tout d'abord aucune réaction appréciable; en forçant un peu la dose de réactif, j'ai obtenu comme cela était à prévoir, un très léger précipité verdâtre; or, jamais on n'observe un semblable précipité dans le sirop d'iodure de fer altéré ou en voie d'altération. L'explication précédente n'est donc pas admissible. Elle le paraît encore moins

d'ailleurs si l'on remarque que la quantité de sel calcaire que pourrait fournir l'eau serait extrêmement faible, puisque le sirop de fleurs d'oranger qui entre dans la formule du sirop d'iodure de fer est nécessairement préparé avec une eau distillée, et qu'il ne resterait par conséquent comme source de ce sel calcaire que l'eau employée pour dissoudre la gomme, en admettant, ce qui n'est pas toujours exact, que cette eau soit de l'eau commune.

On peut en dire autant de l'alcalinité attribuée au blanc d'œuf ; outre que ce mode de clarification est rarement employé aujourd'hui, ce blanc d'œuf ne peut déterminer une telle action, alors même qu'il agirait concurremment avec un sirop calcaire.

Les auteurs qui admettent cette interprétation y ont trouvé l'explication du rôle que peut jouer l'acide citrique que l'on ajoute quelquefois au sirop d'iodure de fer, pour en assurer la conservation. Cet acide aurait pour effet de saturer l'alcalinité du sirop. Cette explication est plus ingénieuse que fondée. En réalité, le rôle de l'acide citrique n'a, dans le cas présent, rien de spécifique ; il agit comme corps acide, et non autrement ;

on peut le remplacer, en effet, soit par un autre acide organique, soit par un acide minéral. En communiquant au sirop une réaction légèrement acide, il crée un milieu favorable à la conservation du sel ferreux.

En somme, la décomposition du sirop d'iodure de fer est due à une oxydation. Il est facile de l'établir expérimentalement comme suit : si l'on met dans une soucoupe à large surface du sirop d'iodure de fer, puis si l'on a soin de l'agiter de temps en temps, pour favoriser l'action de l'air, on peut constater qu'au bout de quelques heures, il est devenu rouge.

Quelle est la nature de la réaction ?

Beaucoup d'auteurs admettent qu'il y a formation d'oxy-iodure insoluble et mise en liberté d'iode, qui colore le sirop en rouge.

J'ai constaté, au contraire, que le sirop d'iodure de fer devenu rouge ne contient pas d'iode libre, et qu'il possède d'ailleurs, au moment où il a pris cette teinte, les réactions des persels de fer. Il contiendrait donc de l'iodure

ferrique et c'est à ce composé qu'il devrait sa coloration.

C'est dans le but de s'opposer à cette oxydation qu'on a introduit une forte proportion de gomme dans la formule du sirop d'iodure de fer. Mais on a eu tort de croire, selon moi, que cette gomme pouvait agir chimiquement en jouant le rôle d'un corps réducteur vis à vis de l'iodure de fer; lorsqu'on agite, en effet, le sirop d'iodure ferreux du Codex, en présence de l'air, on le voit rougir, et par conséquent s'oxyder, au bout de quelques heures, et cela malgré la présence de la gomme; j'ai déjà eu l'occasion d'ailleurs de relater ce phénomène. L'action exercée par le sirop de gomme est donc purement physique; il agit par sa viscosité, en s'opposant à l'introduction trop rapide de l'air. A ce point de vue, sa présence est utile, et bien que cette viscosité constitue un inconvénient lorsqu'il s'agit d'administrer ce médicament, la gomme doit être conservée.

On pourrait rendre son rôle encore plus efficace en tenant compte des considérations suivantes: puisque l'altération du sirop d'iodure de fer résulte d'une oxydation, il faut s'efforcer de placer le

sel ferreux dans un milieu aussi dépouillé d'air que possible. On atteindrait ce but en ajoutant la solution chaude d'iodure de fer au sirop de gomme bouillant et additionné du sirop de fleurs d'oranger, chauffé lui-même vers 80°.

Le sirop d'iodure de fer préparé ainsi est susceptible d'une conservation presque indéfinie.

On emploie encore quelquefois, pour conserver ce sirop, des flacons en verre coloré. C'est là une précaution inutile et je dirais presque que c'est l'inverse qu'il faudrait faire. La lumière, en effet, n'a pas d'action décomposante nuisible sur le sirop d'iodure de fer ; cette action semble, au contraire favorable à la conservation. J'ai fait sur ce point quelques observations qui méritent d'être rapportées.

J'ai exposé à la lumière du sirop d'iodure de fer présentant la teinte verdâtre de l'iodure ferreux. Au bout de quelques jours, il était complètement décoloré, sauf à la surface, qui présentait une teinte rougeâtre (je reviendrai dans un instant sur cette particularité). La lumière blanche, dont l'action peut être différente, comme l'on sait, suivant la nature des corps auxquels

elle s'exerce, aurait donc, sur le sirop d'iodure de fer un effet plus que réducteur. Quoi qu'il en soit, cet exemple prouve que l'action lumineuse n'est pas à redouter pour ce médicament.

Je disais tout à l'heure que le sirop était devenu rougeâtre à sa surface. C'est qu'effectivement, le flacon qui le renfermait n'avait pas été rempli; il contenait de l'air par conséquent; or, c'est précisément dans la partie du flacon où le sirop se trouvait en contact avec cet air, qu'il s'est décomposé: nouvelle preuve que l'altération du sirop d'iodure de fer est due à une oxydation.

Le sirop d'iodure de fer bien préparé doit être presque incolore, avec une légère teinte verdâtre, et d'une limpidité parfaite. Lorsqu'il présente une couleur rougeâtre, il est en voie d'altération; on ne doit plus l'employer.

Sirop de gomme — L'histoire complète de ce sirop et des falsifications qu'il peut subir a été faite depuis longtemps; je n'ai donc pas à m'y arrêter. Je veux simplement insister sur un mode de dosage pratique, dont j'ai eu l'occasion d'apprécier les avantages. Cette méthode,

qui est une modification de celle de Soubeiran, a été indiqué par M. Andouard, en 1884 (V. Rép. de pharm., Février 1884).

Cet observateur a constaté avec raison que lorsqu'on a recours au procédé de Soubeiran, tel qu'il l'a indiqué, la précipitation de la gomme par l'alcool n'est jamais complète, mais qu'il suffit d'aciduler légèrement l'alcool dont on fait usage. Voici les principales dispositions du mode opératoire :

Dans un vase à saturation, d'une capacité de 150 cc., on pèse 10 gr. de sirop de gomme. On le délaie peu à peu dans 100 cc. d'alcool à 85°; on ajoute au mélange 20 gouttes d'acide acétique, et on agite vivement le tout avec une baguette de verre. La gomme est précipitée aussitôt en flocons caséeux, qui se réunissent promptement au fond du vase. On fait reposer le liquide pendant 2 ou 3 h., puis on le jette sur un filtre double taré. La gomme forme un gâteau suffisamment cohérent pour être égoutté.

Lorsqu'elle ne laisse plus écouler de liquide, on la dissout dans 7 ou 8 cc. d'eau distillée, on y mélange à nouveau 100 cc. d'alcool à 85°, aiguisé

Prix Laroye 1891 (1)

Cahier n° 5

de 20 gouttes d'acide acétique, et on abandonne au repos pendant 3 h., comme la première fois. Au bout de ce temps, l'alcool est versé sur le filtre de la première opération. On lave la gomme avec de l'alcool puis, par décantation, et on la fait tomber sur le filtre, qu'on lave à son tour avec le même alcool.

Il reste à sécher le filtre à l'étuve, à 100°, puis à l'exposer à l'air libre pendant 24 h., pour que la gomme reprenne l'humidité qu'elle contient normalement, enfin à le peser. On obtient ainsi des résultats très-satisfaisants.

Sirop de Tolu — Ce sirop prend quelquefois sous l'influence du temps, une odeur des plus désagréables, qui a été signalée déjà par plusieurs observateurs et que j'ai eu l'occasion de constater moi-même. Cette odeur, qui se manifeste dans des bouteilles conservées au frais et bouchées, rappelle à s'y méprendre celle de la benzine un peu affaiblie. On a cherché tout naturellement à expliquer ce phénomène singulier. Un pharmacien de Chartres, M. Valentant, admet notamment que cette odeur serait la conséquence d'une transformation profonde des principes essentiels du sirop; elle accuserait

la présence du styrolène en particulier, formé par le dédoublement de l'acide cinnamique sous l'influence prolongée de l'eau ou des sels calcaires que celle-ci contient naturellement.

Je ferai remarquer cependant que d'après le Codex, le sirop de Tolu doit être préparé avec de l'eau distillée, et que celui qui a été obtenu ainsi peut d'ailleurs contracter cette odeur particulière. L'action des sels calcaires ne saurait donc être invoquée ici. J'ai d'ailleurs fait sur ce point des essais qui me paraissent concluants ; j'ai soumis, en effet, du baume de Tolu non-seulement à une digestion prolongée mais encore à l'ébullition, en présence d'eau commune, chargée de sels calcaires, et jamais je n'ai pu constater dans les produits obtenus l'odeur du styrolène.

M. Patrouillard, de Gisors, s'est de même occupé de cette question (V. Répert. pharm., février 1889). En examinant des échantillons de sirop de Tolu à odeur désagréable, cet observateur a constamment constaté à leur surface l'existence de moisissures.

Ne pouvant donner in extenso les observations

qu'il a faits sur ce point, je me borne à en résumer les conclusions : 1° Ni l'eau, ni les sels qu'elle contient ~~naturellement~~ ne sont capables d'altérer les principes solubles du baume de Tolu ; 2° la modification que subit le sirop est due à la production d'une moisissure, dont le développement est subordonné au degré d'acidité du milieu qui la reçoit.

Sans nier la valeur de ces observations, je ne crois pas qu'elles puissent expliquer, dans la majorité des cas du moins, cette altération du sirop de Tolu. Quelques recherches personnelles m'ont conduit d'ailleurs à interpréter ce phénomène d'une façon différente.

C'est ainsi que j'ai presque toujours constaté que l'action d'une température trop élevée est capable de provoquer ~~la~~ modification qui m'occupe, modification qui se traduirait par la formation d'une petite quantité de Toluène ; ce corps, dont l'odeur a beaucoup d'analogie, comme l'on sait, avec celle de la benzine, quoique presque insoluble dans l'eau, peut s'y dissoudre assez pour communiquer au sirop de Tolu l'odeur qui lui est propre.

L'action de la chaleur peut déterminer le phénomène lorsqu'au lieu de recourir au bain-marie, on a effectué la digestion du baume de Tolu directement sur le feu. J'ai pu constater le fait d'une façon très-nette pour différents digestés qui avaient été obtenus dans ces conditions. Le récipient dans lequel on faisait l'opération était un pot en terre réfractaire dans lequel on mettait le baume de Tolu et l'eau, puis que l'on chauffait à feu nu. Dans ces conditions le baume de Tolu, devenu mou, gagnait bientôt le fond du récipient, et subissait, au voisinage du foyer, l'action d'une température très-élevée. Les parties profondes de ce baume éprouvaient (par l'effet même de sa consistance), une sorte de distillation sèche, limitée sans doute, mais suffisante pour déterminer la formation d'une petite quantité de toluène. Ce baume de Tolu, soumis à l'action de la chaleur, constitue bientôt, en effet, une masse pâteuse peu perméable à l'eau, susceptible d'atteindre une très-haute température dans certaines parties.

Le baume de Tolu de qualité inférieure,

pauvre par conséquent en acide cinnamique, peut lui-même subir cette singulière transformation ; je l'ai constatée du moins sur plusieurs échantillons de ce baume secs et cassants, très peu chargés par suite de parties balsamiques.

Un tel baume, soumis à l'action de la chaleur, se prend en une masse résineuse d'une consistance bien plus compacte que celle qu'affecte le baume de bonne qualité. Cette masse poreuse est d'autant plus exposée à subir la modification que j'ai signalée, qu'étant très pauvre en principes aromatiques, elle doit être chauffée pendant longtemps pour donner un digesté qui soit autre chose que de l'eau claire.

En résumé, l'odeur désagréable que prend parfois le sirop de Tolu doit être considérée comme caractéristique d'une préparation défectueuse. On ne saurait trop répéter, en effet, que le sirop préparé conformément au Codex ne présente jamais cette particularité. Plusieurs années d'expérience me permettent de dire qu'il ne peut y avoir de doute sur ce point. Cette odeur de toluène doit donc être prise en sérieuse considération ; tout sirop de Tolu

qui en est affecté constitue un mauvais médicament (et comme tel, devient impropre à l'usage médical).

Des sirops à base d'extraits fluides considérés en général — J'ai eu l'occasion, en m'occupant du sirop d'écorce d'oranges, de parler des extraits fluides pour sirops. L'emploi de ces extraits tend, en le fait, à se généraliser de plus en plus; les sirops obtenus ainsi ne correspondent cependant pas à ceux du Codex; leurs caractères physiques en sont la meilleure preuve; comparons, par exemple, les sirops de fumeterre, de pensée sauvage, de Douce amère, et tant d'autres, à base d'extraits fluides, à ceux du formulaire légal: ils sont infiniment plus colorés. Ces produits ne sont donc pas semblables, et par suite, les sirops d'extraits fluides ne devraient pas être substitués à ceux du Codex. Il est bien évident d'ailleurs que l'action des divers dissolvants dont on fait usage pour obtenir ces extraits fluides est bien différente de celle de l'eau, prescrite le plus souvent par le Codex; celle-ci enlèvera aux substances végétales des principes sur lesquels l'alcool ou la glycérine sera sans action, et réciproquement. J'ai eu l'occasion

de montrer déjà (v. notamment : Mémoire à la Sté de pharmacie, 1886) que l'extrait fluide des 5 racines, obtenu par l'intermédiaire de l'eau, de l'alcool et de la glycérine, laissait déposer bientôt une épaisse couche de matière résineuse. Ce fait s'explique par l'insolubilité des substances résineuses dans la glycérine ; mais, celles-ci en se séparant, entraînent avec elles les huiles essentielles auxquelles elles sont intimement unies ; le sirop obtenu avec un tel extrait aura donc perdu une partie de ses principes médicamenteux. Et pourtant, il sera aussi coloré, ainsi que je l'ai constaté plusieurs fois, que celui du Codex : Ici, l'oxydation des matières organiques, sous l'influence de l'évaporation qu'elles ont subie, communique au sirop une coloration qui n'a aucun rapport avec sa valeur thérapeutique.

Cet exemple du sirop de 5 racines pourrait être étendu, à des points de vue différents, à une foule d'autres sirops préparés avec ces extraits fluides. Aussi serait-il à désirer qu'une méthode pratique et sûre permît de caractériser de tels sirops. Or, à défaut d'un procédé d'analyse complet, la présence de la glycérine peut être mise à profit et fournir une indication précieuse. Ce corps est

presque toujours employé, en effet, dans la préparation des extraits fluides, soit comme dissolvant soit comme agent de conservation; on y a recours à ce dernier titre surtout, ce qui se conçoit aisément, et beaucoup d'extraits fluides du commerce qui sont présentés comme exempts de glycérine, en contiennent cependant une certaine proportion. J'ai donc pensé que la présence de cette glycérine pouvait être utilisée pour révéler dans un sirop l'addition d'un extrait fluide. Cette glycérine ne pouvant pas se trouver normalement dans un sirop médicamenteux, on pourra conclure, toutes les fois qu'on l'y décèlera, que le sirop examiné a été obtenu avec un extrait fluide.

Voici la méthode que j'ai suivie pour cette recherche : j'évapore 100 gr. de sirop dans une capsule de porcelaine, à une douce chaleur, de façon à l'amener à un état de concentration aussi parfait que possible. Je traite alors le produit par un mélange d'alcool à 90° (une partie) et d'éther à 62° (une partie et demie). Je filtre et j'évapore lentement le liquide éthero-alcoolique, qui abandonne la glycérine,

qu'on peut ensuite caractériser.

Quand on dispose d'une cloche à faire le vide, qui permet de concentrer le sirop dans de meilleures conditions, on obtient des résultats plus exacts.

Teintures alcooliques — N'ayant point pour but de m'occuper des différents travaux auxquels ces teintures ont donné lieu, et qui se trouvent décrits dans les auteurs, je vais simplement insister sur leur mode de conservation; les observations que j'ai faites sur la teinture de ratanhia, et que je rapporterai plus loin, m'ont amené à m'occuper plus spécialement de ce côté de la question.

Les teintures sont conservées le plus souvent dans des flacons en verre blanc; c'est là une mauvaise coutume; on devrait les conserver, au contraire, dans des bocaux noirs, ainsi que quelques auteurs l'ont conseillé d'ailleurs. Le verre rouge, quelquefois employé aujourd'hui, n'est pas toujours suffisant; les diverses radiations lumineuses peuvent déterminer, en effet, des phénomènes tout à fait opposés selon les corps soumis à leur action; réductrices, pour les uns,

elles seront oxydantes pour les autres (V. notamment M. Chastaing, Action de l'air et de la lumière sur les médicaments chimiques, Paris, 1879). Le verre noir, déjà adopté pour la teinture d'iode, devrait donc être préféré pour les alcoolés en général (V. M. Bourgoin, Traité de pharm. galénique).

L'élévation de la température est à redouter également, car elle est favorable à certaines altérations. A ce point de vue, il serait bon de placer les teintures à la cave; mais pratiquement, la chose n'est pas possible; au moins devrait-on s'efforcer de réserver les rayons inférieurs de l'officine pour les flacons à teintures; c'est, en effet, vers les régions supérieures que la température monte davantage, soit sous l'influence de l'éclairage, soit par l'effet du chauffage. L'observation qui va suivre me semble justifier ces différentes précautions.

La teinture qui en fait l'objet est celle de ratanhia; elle m'a présenté un phénomène très-intéressant, que je n'ai trouvé décrit dans aucun auteur.

Cet alcoolé de ratanhia avait été conservé

pendant plusieurs années sur un des rayons supérieurs de l'officine. Ayant eu besoin de m'en servir, je trouvai dans le flacon, au lieu d'un produit liquide, une sorte de magma rouge brunâtre, ayant la consistance et l'aspect d'une gelée. Cette transformation, qui s'était opérée en quelque sorte spontanément, était vraiment remarquable. Je la comparai tout naturellement à celle qu'éprouve quelquefois la teinture de cachou qui, elle aussi, peut se prendre, lorsqu'elle est conservée depuis longtemps, en une masse tremblotante.

Ce fait est d'autant plus intéressant que ces deux teintures ont pour base des matières tanniques ; il y a là un rapprochement véritablement digne d'attention.

Ma teinture de ratanhia avait été conservée dans un bocal de verre blanc, placé, comme je l'ai dit, sur un des rayons les plus élevés de l'officine. Dans ces conditions, elle avait pu subir l'influence prolongée de la lumière et d'une température relativement élevée, circonstances favorables à une oxydation plus ou moins accusée. Or, les propriétés de la masse

gélatineuse étaient bien en harmonie avec une telle action. Cette masse était presque insoluble dans l'eau, et ne se dissolvait que très faiblement dans les solutions alcalines; celles-ci, saturées par un acide, laissaient déposer une très petite quantité de matière insoluble.

Si l'on tient compte des caractères généraux de cette substance gélatineuse, aussi bien que des conditions dans lesquelles elle avait pris naissance, on voit qu'elle se confond avec le tannin oxydé des anciens chimistes, remarquable lui aussi par son insolubilité; c'est une variété de ce groupe de corps à formule complexe et encore mal définie, connus sous le nom de composés ulmiques. Or, ceux-ci peuvent présenter une réaction acide ou neutre, selon leur origine, suivant aussi qu'ils ont subi une oxydation plus ou moins complète; les premiers se dissolvent dans les alcalis, alors que les autres y sont à peu près insolubles. Ces derniers correspondent à l'ulmine et c'est dans ce groupe par conséquent que semble devoir entrer la matière gélatineuse de la teinture de ratanhia.

Le tannin du ratanhia, comme celui d'ailleurs de la plupart des substances végétales, est assez oxydable pour subir cette transformation, dans les conditions particulières que j'ai indiquées; évidemment, l'oxydation se trouve ici limitée; c'est pourquoi sans doute je n'ai pu constater l'existence des produits ultimes d'une telle action, produits acides et solubles. Peut-être pourrai-je arriver à ce terme, en maintenant, pendant un très long temps, la matière gélatineuse du ratanhia dans les conditions que j'ai décrites précédemment.

La gélification de la teinture de cachou est-elle due aux mêmes causes? Bien qu'il y ait tout lieu de le croire, je ne saurais l'affirmer; j'ai eu entre les mains plusieurs échantillons de teinture de cachou qui ne m'ont pas présenté ce phénomène de gélification; j'ai commencé dans ce but quelques expériences qui, faute de temps sans doute, ne m'ont pas encore donné de résultats. C'est donc un point à décider (V. pour la teinture de cachou, Chevallier et Baudrimont, Dictionnaire des altérations et falsifications).

Vins médicinaux.

J'ai publié, il y a quelques années, dans le Répertoire de pharmacie, le résultat de mes observations sur la préparation de certains vins médicinaux. A ce propos, je critiquais la macération préalable des substances végétales dans l'alcool.

Pour le vin de quinquina notamment, j'ai établi que lorsqu'on ajoute le vin au macéré alcoolique de quinquina, le mélange se trouble immédiatement. Ce phénomène s'explique aisément, si l'on réfléchit ~~que~~ que des matières dissoutes dans de l'alcool à 60° ne sauraient ~~rester~~ en solution dans du vin dont la richesse alcoolique est voisine de 10°. Les matières qui se précipitent ainsi sont, outre la résine, les combinaisons du rouge cinchonique avec les alcaloïdes.

Sur quoi se base-t-on d'ailleurs pour conseiller ce mode opératoire ? Sur ce fait,

dit-on, que l'alcool favorise la dissolution des principes actifs du quinquina ; or, il y a là une sorte de confusion, puisque les principes actifs qu'aura entraînés l'alcool seront précipités en partie par le vin.

En réalité, cette pratique présente un double inconvénient ; non-seulement, en effet, les matières quinotanniques entraînent, ~~en se précipitant~~ une certaine proportion d'alcaloïdes, comme je viens de l'indiquer, et comme le prouve d'ailleurs le trouble que j'ai signalé, mais encore on favorise ainsi la décoloration du vin.

J'ai fait à ce dernier point de vue des expériences comparatives qui me paraissent ne pas laisser de doute ; en un mot, le vin de quinquina du Codex est beaucoup plus dépouillé de matière colorante que celui que l'on obtient par macération directe du quinquina dans le vin alcoolisé. Or, ce point est à considérer, puisque d'après Henry et Guibourt, la matière colorante peut précipiter une partie des alcaloïdes (v. M. Bourgoin, Traité de pharmacie galénique, page 345). Le premier de ces observateurs avait ~~attribué~~ lui-même ~~cette~~ décoloration du vin de quinquina à la précipitation

des matières quinotanniques (V. Soubeiran et Regnault, Traité de pharm. (page 55. tome II). Les résultats de mes observations concordent donc avec cette opinion.

Aussi avais-je conseillé d'ajouter préalablement l'alcool au vin, puis de faire macérer pendant trois jours, le quinquina dans ce mélange.

M. Brolet, pharmacien à Vichy, a lui-même étudié cette question (V. Répert. de pharm. Juin 1881). Il a opéré comme suit : 1° Vin et alcool à 60° préalablement mélangés, macération 12 jours. 2° Alcool à 60°, 24 h., puis vin, macération 11 jours.

Or, il est arrivé à cette conclusion que le mélange préalable des liquides ou le mouillage de l'écorce avec l'alcool donnent sensiblement le même résultat. Toutefois, cet observateur ne s'est pas occupé de la décoloration du vin de quinquina, et en acceptant ses conclusions comme absolument exactes, on n'en est pas moins autorisé à donner la préférence au vin alcoolisé, puisqu'il diminue les chances de décoloration et les inconvénients qui en sont la conséquence.

J'estime que cette modification au procédé

actuel devrait trouver sa place dans la prochaine édition du Codex et qu'elle devrait s'étendre à tous les vins médicinaux.

Les inconvénients que j'ai signalés à propos du vin de quinquina se produisent, en effet sous une forme différente pour d'autres œnolés. J'en citerai comme exemple le vin d'absinthe. Lorsqu'on le prépare comme l'indique le Codex, c'est-à-dire avec macération préalable dans l'alcool à 60°, pendant 24 h., on obtient par filtration un liquide légèrement trouble, contenant par conséquent un excès d'huile essentielle ; or, au point de vue de l'action thérapeutique du médicament, celle-ci est plutôt nuisible qu'utile. Si l'on opère, au contraire par la méthode du vin alcoolisé, le vin d'absinthe est absolument limpide. Ce résultat est assez intéressant pour qu'on s'en préoccupe.

La remarque que je fais ici a été déjà formulée au sujet du vin de Trousseau. C'est ainsi que M. Regnauld a constaté qu'il est essentiel de mélanger l'alcool au vin avant de faire macérer les substances végétales ; il a observé, en effet, que si l'on procède à une macération préalable de celles-ci dans l'alcool à 90° ; ce dernier

véhicule dissout une partie considérable de l'huile essentielle et de la résine contenues dans les baies de genièvre. Lors de l'addition du vin, l'eau qu'il renferme produit la séparation d'une grande quantité de principes oléo-résineux, à un état de division tel qu'il devient impossible de clarifier le vin soit par un repos prolongé, soit par des filtrations réitérées; rien de pareil n'a lieu en opérant avec le vin alcoolisé (Soubeiran et Regnauld, Traité de pharmacie, tome I, page 634).

Mes observations concordent, on le voit, avec ces résultats; la modification adoptée pour le vin diurétique de Trousseau devrait donc être étendue aux autres vins médicinaux.

Cette mesure serait certes beaucoup plus utile que celle qui consiste à substituer au procédé légal des formules de fantaisie: j'ai désigné par là les extraits fluides pour vins médicinaux, car il existe de ces extraits pour vins comme il y en a pour les sirops, les mellites, etc. Il est bien entendu que ces extraits fluides pour oenolés n'ont rien de commun avec les extraits fluides américains:

comme dans le cas des extraits fermés pour sirops, c'est une usurpation de nom.

Ces extraits fermés sont aujourd'hui très-nombreux ; ils sont obtenus d'après des formules particulières, qui sont nécessairement variables, mais que l'on peut cependant ramener à trois types principaux, qui sont : emploi de l'alcool seul, ou de l'alcool et de la glycérine, ou de l'alcool et d'un corps acide.

D'après la première méthode, on épuise la matière par l'alcool à 60°, jusqu'à ce qu'on ait obtenu un poids donné de liquide. Il est facile de prévoir que cette teinture (car ce n'est pas autre chose) ne peut donner un produit comparable à celui du Codex. Outre que les quantités adoptées sont arbitraires, et que dans tel cas où le Codex prescrira 30 gr. de substance on n'en emploiera que 15, il est bien évident qu'on ne peut comparer l'action de l'alcool à 60° à celle du vin, même alcoolisé.

Suivant le second procédé, on épuise d'abord la substance par l'alcool à 60°, puis on fait évaporer une partie de cet alcool, que l'on remplace par une quantité égale de glycérine.

Les défauts de cette méthode ne sont pas moindres que ceux de la précédente. La présence de la glycérine, dont l'action dissolvante est utile dans certains cas, peut entraîner par contre des réactions secondaires d'un ~~très~~ fâcheux effet. J'en prendrai pour exemple le vin de Buchu, notamment chargé de résine et d'huile essentielle.

J'ai épuisé le Buchu par 1 part. d'alcool à 60°; puis j'ai évaporé une partie de celui-ci, et je l'ai remplacé par de la glycérine.

Tout d'abord, je n'ai observé qu'un léger trouble, mais au bout de 26 heures, j'ai trouvé au fond du mélange un dépôt amorphe, odorant, soluble dans l'alcool, présentant tous les caractères des matières oléo-résineuses.

La matière ainsi séparée sera donc perdue pour le vin de Buchu, et on obtiendra par cette méthode un vin médicinal dépouillé d'une partie des principes actifs qu'il devrait contenir.

L'application de ces méthodes aux vins médicinaux composés présente des inconvénients

plus grands encore, ne serait-ce qu'à cause de l'impossibilité où l'on est de prévoir les réactions que vont éprouver des substances aussi nombreuses et aussi variées. Les produits obtenus pourront d'ailleurs être fort différents suivant la méthode employée. Pour le vin diurétique de la Charité, par exemple, certaines substances, telle que les baies de genièvre et le macis, seront complètement épuisées par le traitement à l'alcool, tandis qu'elles donneront très peu de leurs principes solubles par la méthode glycéro-alcoolique.

La posologie de ces médicaments actifs a du reste été établie en prenant pour base des procédés de préparation sanctionnés par l'expérience et seuls devenus légaux; rien ne prouve par contre que l'action thérapeutique n'en soit pas profondément modifiée par des innovations plus hardies que justifiées.

L'addition d'un corps acide au procédé par l'alcool s'applique à l'extrait fluide de quinquina. Celui-ci mérite une mention spéciale.

Il existe deux types généraux d'extraits fluides pour vin de quinquina: ceux qui, ajoutés au vin, donnent un produit trouble; ceux,

au contraire, qui n'y produisent pas de précipité.

Les premiers sont obtenus ordinairement soit par macération, soit par lixiviation.

Comme ils ont la prétention de contenir tous les principes solubles de 30 gr. de quinquina calisaya, par exemple, le but à atteindre consiste à concentrer ceux-ci dans 60 gr. d'alcool à 60°, quantité qu'on doit ajouter à 1 litre de vin. Or, en employant la macération, on devrait mettre en œuvre, non pas une quantité d'alcool voisine de 60 gr., mais bien de 120 gr., c'est-à-dire environ quatre fois le poids du quinquina, puisque d'après les travaux de Personne, cette proportion est indispensable pour un épuisement complet. Dans le cas de la lixiviation, on devrait employer de même une quantité d'alcool supérieure à 60 gr. et permettant d'obtenir 90 gr. de produit. Bruguet a montré, en effet, qu'il faut au moins 3 parties d'alcool pour épuiser une substance par lixiviation (v. B. Bourgoin, Traité de pharm. galénique, page 309).

Les extraits fluides ne peuvent donc pas contenir, sous le poids de 60 gr., tous les principes solubles de 30 gr. de quinquina.

Lorsqu'on veut obtenir un extrait ne précipitant pas le vin, il faut nécessairement modifier le mode opératoire précédent. On fait intervenir dans ce cas un acide qui augmente la solubilité des alcaloïdes, et on choisit de préférence l'acide tartrique.

On distille au bain-marie la liqueur alcoolique, jusqu'à ce qu'elle ne passe plus que goutte à goutte. On retire alors le résidu du bain-marie, et on le reçoit dans un flacon dans lequel on a versé une solution d'acide tartrique au dixième; celle-ci est calculée de telle façon que 0,50 d'acide tartrique correspondent à 100 gr. de teinture. On agite vivement, puis après 48 h. de contact, pendant lesquelles on agite encore de temps en temps, on filtre, on réunit le produit à l'alcool distillé, puis on complète le poids primitif avec de l'eau distillée. L'extrait obtenu laisse quelquefois déposer quelques matières insolubles; on les sépare par le filtre.

Cet extrait, ajouté au vin, ne le trouble pas, ou, pour être plus exact, ne le trouble que fort peu; il est dépouillé, en effet, des matières résinoïdes du quinquina; mais, comme celles-ci

entraînent avec elles une certaine quantité des alcaloïdes, leur séparation est regrettable.

Il faut bien dire d'ailleurs que le vin de quinquina préparé avec cet extrait acide précipite presque toujours à la longue, l'abondance du précipité étant lié à la nature et à la composition du vin.

A ce dernier point de vue, il y aurait certes beaucoup à dire. La plupart des vins de quinquina dits au Bordeaux ont pour base des vins de coupage grossiers, dans lesquels les vins étrangers ou du Midi jouent le principal rôle. Il est facile de s'en convaincre en traitant ces vins par le réactif caractéristique des vins plâtrés, qui précipitera immédiatement ces vins grossiers, tandis qu'il n'exercera qu'une action très faible sur les vins à base de Bordeaux. Les véritables vins de Bordeaux ne subissent jamais, en effet, l'opération du plâtrage. Il y a là un moyen de mettre en évidence une substitution indigne d'un pharmacien. Voici comment on peut opérer.

On se sert de la solution titrée de chlorure de baryum habituellement employée, renfermant 5 gr. 608

de chlorure de baryum et 100 cc d'acide chlorhydrique par litre. On effectue les deux essais suivants :

Dans un premier tube, on verse 20 cc du vin suspect et 5 cc de la solution de chlorure de baryum ;

Dans un second tube, on verse 20 cc du même vin et 10 cc de la solution titrée.

Après avoir agité vivement, on laisse reposer pendant 24 h., après quoi on filtre et on observe si le liquide qui passe précipite par une addition de chlorure de baryum.

Si le liquide du premier tube ne donne pas de précipité, ou pas de trouble sensible, on en conclut que le vin n'est pas plâtré, ou du moins, qu'il l'est à moins d'un gramme.

Lorsque le liquide du premier tube précipite après filtration, par le chlorure de baryum, et que le second ne précipite pas, le plâtrage peut être considéré comme compris entre 1 et 2 gr.

Lorsque enfin, le liquide filtré du deuxième tube donne un précipité, il devient très probable que le plâtrage dépasse 2 gr.

Ces réactions bien simples peuvent fournir des

indications précieuses sur l'origine du vin. Il faut tenir compte en outre des observations suivantes.

Lorsque le vin de quinquina est à base de Bordeaux, il ne donne bien, dans les bouteilles où on le conserve, qu'un léger dépôt. Si, au contraire, il a été préparé avec des vins grossiers, il laisse déposer, au bout de très peu de temps, un abondant précipité, très riche en matière colorante. Ceci est absolument caractéristique. On sait d'ailleurs que cette matière colorante entraîne avec elle des substances actives.

Pour connaître d'une façon approximative la richesse d'un vin de quinquina en alcaloïdes, on procèdera comme suit :

On versera, dans un verre à expérience, 25 cc de vin, on y ajoutera la même quantité d'eau distillée, puis, après avoir bien agité, on laissera tomber dans le mélange quelques gouttes d'iodure double de mercure et de potassium, qui devront y produire un trouble presque immédiat.

Quelques mots encore sur les teintures concentrées pour vin (c'est le nom qui leur convient). La plupart, lorsqu'on les ajoute au vin, précipitent sur

le champ, comme nous l'avons déjà vu pour l'anolé de quinquina. Il faut donc filtrer le produit. On isole ainsi une certaine quantité de principes médicamenteux qui, primitivement dissous dans la liqueur alcoolique, ont été précipités par le vin. Il en résulte que le vin médicinal obtenu ne contient pas la totalité des matières renfermées dans la teinture concentrée. La proportion de cette teinture à ajouter au vin est cependant calculée dans l'hypothèse contraire. Cet exemple suffit pour montrer combien le dosage de telles préparations laisse à désirer.

Enfin, de même que les extraits pour sirops, ces teintures pour vins subissent sous l'influence du temps certaines modifications qui se traduisent par des dépôts plus ou moins abondants. Ce phénomène est surtout très tranché pour les ~~teintures~~ très chargées de principes médicamenteux divers, telles que celles qui sont destinées à la préparation des vins antiscorbutique, diurétique de la Charité, diurétique de Trousseau. J'ai eu entre les mains plusieurs échantillons de ces produits qui, non seulement avaient formé un dépôt ~~abondant,~~ mais encore produit sur les parois du flacon une couche colorée, ayant de l'analogie avec les dépôts de matière colorante abandonnés

par les vins.

Ces précipités, une fois formés, refusent de se dissoudre, aussi bien dans la teinture concentrée que dans le vin auquel on les ajoute. Les principes qui les représentent, et parmi lesquels l'analyse permet de constater des matières salines, résineuses, grasses, ces principes, dis-je, sont donc perdus pour le vin médicinal qui sera préparé avec telle ou telle de ces teintures.

Vin iodé — En accordant à ce vin une mention spéciale, j'ai pour but d'insister sur certaines particularités relatives à sa préparation, et au sujet desquelles j'ai publié déjà quelques observations (V. Répert. pharm., Nov. 1884).

On obtenait autrefois ce vin iodé par un procédé particulier, conseillé par Boinet, et qui consistait à faire fermenter, au moment des vendanges, le raisin en grappes (cette dernière prescription était formelle, le tannin du rachis étant considéré comme indispensable), en présence de plantes marines réduites en poudre. Le vin ainsi préparé pouvait contenir, par litre, de 0,40 à 0,50 d'iode complètement dissimulé.

La raison de ce mode opératoire reposait

sur deux points. On admettait que les substances tanniques étant les seules actives, ou à peu près, le tannin du radis jouait un rôle important, ou plutôt indispensable ; on pensait, d'autre part, que la fermentation du moût en présence des plantes marines donnait un vin iodé doué de propriétés organoleptiques et thérapeutiques spéciales. C'est sur ces deux points que j'ai voulu insister.

Et d'abord, le tannin est-il le seul corps qui, dans le vin, soit capable de dissimuler l'iode en forte proportion ? Mes expériences me conduisent à répondre par la négative. Du vin, dépouillé de tannin, aussi complètement que possible, par la gélatine jouit, en effet, de la propriété de dissimuler l'iode à la dose de 0,60 à 0,90 par litre. Cet iode y devient insensible à l'action des réactifs ordinaires, eau amidonnée et sulfure de carbone. En second lieu, les vins ordinaires employés aujourd'hui, c'est-à-dire les vins de coupage, auxquels on ajoute de 0,50 à 1 gr. d'iode, préalablement dissous dans l'alcool, dissimulent parfaitement ce métalloïde. Les vins obtenus par les méthodes ordinaires se prêtent donc très bien à la préparation du vin iodé.

Quant aux propriétés remarquables dont

jouiroit le vin iodé* préparé par fermentation, je dirai qu'elles ne lui sont pas spéciales. Le vin iodé obtenu directement à l'aide de l'iode contient ce corps tout à fait dissimulé; ni l'eau amidonnée, ni le sulfure de carbone ne sont capables de l'y déceler. La saveur, l'action thérapeutique ne laissent non plus rien à désirer.

Des faits qui précèdent, je peux tirer les conclusions suivantes:

On obtient un vin iodé réunissant toutes les qualités désirables, en ajoutant 0,60 ou 0,50 d'iode dissous dans l'alcool à une quantité de vin nécessaire pour faire un litre;

La préparation du vin iodé par fermentation quoique très intéressante en elle-même, ne présente pas d'avantages marqués;

Enfin, et ce fait est des plus importants, les vins peu chargés en tannin se prêtent parfaitement à la préparation du vin iodé.

Je n'ai eu en vue jusqu'ici que le vin rouge; mais je dois ajouter qu'à la suite d'expériences réitérées, j'ai constaté que les vins sucrés, celui de Malaga notamment, dissimulent parfaitement l'iode à la dose que j'ai indiquée et même à une dose plus élevée.

Il est donc tout à fait inutile de faire intervenir ici du tannin étranger au vin, comme on croit utile de le pratiquer pour la préparation de certains vins iodo-tanniques. Les vues théoriques qui ont conduit à employer cette méthode reposent sur une observation incomplète des faits.

Il sera bon de s'assurer d'ailleurs que les vins iodés préparés dans les officines contiennent l'iode tout à fait dissimulé. Pour cela, il faut, après avoir étendu de son volume d'eau distillée le vin soumis à l'expérience, le traiter par quelques gouttes d'un soluté d'amidon, qu'il ne doit pas bleuir, puis l'agiter avec une petite quantité de sulfure de carbone, qu'il ne doit pas colorer en rose.

Si l'on voulait en outre y mettre en évidence la présence de l'iode, on en agiterait 15 ou 20 grammes avec un peu d'eau chlorée, puis on traiterait le mélange par le sulfure de carbone, qui s'emparerait de l'iode.

Telles sont les principales observations que je crois pouvoir présenter sur cette intéressante question de l'examen et de l'essai des médicaments galéniques

question qui est bien loin d'être épuisée.

12 Juin 1891.

L. Barnouin